

⑤

Int. Cl.2:

C 07 D 471-06

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 27 409 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 27 409

⑫

Aktenzeichen:

P 24 27 409.7-44

⑬

Anmeldetag:

6. 6. 74

⑭

Offenlegungstag:

9. 1. 75

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

6. 6. 73 USA 367501

⑤④

Bezeichnung:

9-(substituierte Amino)imidazo[4,5-f]chinoline und Verfahren zu deren Herstellung

⑦①

Anmelder:

Morton-Norwich Products, Inc., Norwich, N.Y. (V.St.A.)

⑦④

Vertreter:

Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Behrens, D., Dr.-Ing.; Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦②

Erfinder:

Spencer, Claude F.; Snyder jun., Harry R.; Norwich, N.Y. (V.St.A.)

DT 24 27 409 A1

ORIGINAL INSPECTED

BEST AVAILABLE COPY

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. V. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 80
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (089) 66 20 51
TELEX 524 070
TELEGRAMME:
PROTEKT-PATENT MÜNCHEN

2427409

1A-44 452

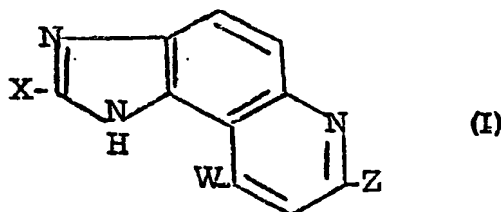
B e s c h r e i b u n g
zu der Patentanmeldung

Norton-Norwich Products Inc.
17 Eaton Avenue, Norwich, N.Y. 13815, USA

betreffend

9-(substituierte Amino)imidazo[4,5-f]chinoline und
Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft 9-(substituierte Amino)imidazo-
[4,5-f]chinoline der Formel



in der X Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder Hydroxy;

Z Methyl, Äthyl, Wasserstoff oder Phenyl;

W 2-Piperidino-5-pyridylamino, 6-(4-Methyl-1-piperazinyl)-
3-pyridylamino, (4-Methoxybenzyl)amino, 2-Methoxy-5-pyridyl-
amino, 3-Naphthylamino, Cyclohexylamino, α -Naphthylamino, Anilin
oder $\text{-HN}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}$ bedeuten, wobei R 4-Methyl, 2-Chlor-5-methyl,
4-Butyl, 3-Chlor-4-methyl, 4-sec. Butyl, 3-Trifluormethyl,
3-Trifluormethyl-4-chlor, 2-Phenyl, 4-Phenyl, 2-Methyl-3-chlor,

4-Isopropyl, 3,4-Dichlor, 4-Brom, 4-Iod, 4-Dimethylamino, 4-Diäthylamino, 3-Chlor-4-dimethylamino, 4-Piperidino, 4-(4-Methylpiperazinyl), 3-Dimethylamino, 3-Chlor-4-piperidino, 3-Chlor-4-(4-methyl)piperazinyl, 3-Chlor-4-(4-benzyl)piperazinyl, 4-Methoxy, 4-Äthoxy, 2-Methoxy, 3-Chlor-4-Äthoxy, 4-Butoxy, 3-Methoxy, 4-Phenoxy, 4-Methylthio, 4-Benzylloxy, 2-Methylthio, 3-Methylthio, 3,4-Dimethoxy, 3,4-Diäthoxy, 3,4-Diisopropoxy, 3,4-Diisobutoxy, 3,4-Dibutoxy, 3,4-disec.Amyloxy, 2,5-Diäthoxy, 2,5-Dimethoxy, 2,5-Dimethoxy-4-chlor, 2-Äthoxy-5-methoxy, 2-Methoxy-5-Äthoxy, 2,5-Diäthoxy-4-chlor, 2,4-Dimethoxy-5-chlor, 3,4,5-Trimethoxy, 2,4,5-Triäthoxy, 4-Acetyl, 3-Acetyl, 4-Propionyl, 4-Butyryl, 2-Methyl-4-chlor, 3-Nitro-4-methyl, 3-Chlor-4-Äthyl, 3-Chlor-4-butyl, 3-Chlor-4-fluor, 3-Chlor-4-pyrrolidin, 4-Phenylazo, 2-Methoxy-4-chlor, 3,4-Methylendioxy, 3,4-Diamyloxy, 3,4-Diisoamyloxy, 4-Chlor-2,5-dibutoxy oder 4-(2-Diäthylamino)Äthoxy ist.

Die erfindungsgemäßen 9-(substituierten Amino)imidazo-[4,5-f]chinoline sind wirksame anthelmintische Mittel. Wenn sie Mäusen, die von dem Darmbandwurm *Hymenolepis nana* befallen sind, als wäßrige Suspension günstigerweise und wenn gewünscht unter Verwendung eines Suspensionsmittels, wie Natriumalginat, peroral verabreicht werden, wird eine Befreiung bzw. Clearance von 40 bis 100 % von dem Darmparasiten erreicht. *Hymenolepis nana* findet sich häufig in menschlichen Därmen.

Das Verfahren, nach dem die erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt werden können, ist in den folgenden Beispielen beschrieben, bei denen die Verbindungen üblicherweise in Form des Hydrochlorids erhalten werden. Diese Verfahren bestehen in einer Umsetzung eines 9-Chlorimidazo[4,5-f]chinolins mit einem Pyridylamin, Naphthylamin, Benzylamin, Cyclohexylamin oder einem Anilin.

Beispiel 1

9-Anilino-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/7chinolin-hydrochlorid

A. Äthyl-3-(5-Benzimidazolylamino)crotonat

82 g (0,5 Mol) 5-Nitrobenzimidazol in 900 ml Äthanol wurden über 4 g 5 % Pd/C-Katalysator, enthaltend 50 % H₂O, reduziert. Nachdem ein Druckabfall von 49 kg (108 lbs) (berechnet 48 kg, 106 lbs) eingetreten war, wurde die Reduktion abgebrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurden 65 g (0,5 Mol) Äthylacetat, 20 g wasserfreies Calciumsulfat und 0,5 ml HOAc zugegeben. Nach Abfiltrieren des wäßrigen Calciumsulfats wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt, bis ein fester Rückstand verblieb. Das Produkt wurde abfiltriert und mit frischem Äthanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 84 g (69 %), Fp 160-162°C.

B. 7-Methyl-9-imidazo/4,5-f/7chinolinol

40 g A. wurden zu 800 ml siedendem Dowtherm^(R) gegeben und weitere 6 min am Sieden gehalten. Das Produkt schied sich beim Abkühlen ab. Es wurde abfiltriert, mit Dowtherm^(R) gewaschen und dann mit Aceton und an der Luft getrocknet. Man erhielt 29 g (91 %), Fp 345-347°C.

C. 9-Chlor-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/7chinolin

Eine Suspension von 4,0 g B. in 100 ml Phosphoroxychlorid wurde 45 min unter Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Benzol gewaschen, kurz an der Luft getrocknet und dann in 100 ml Wasser gewaschen. Die wolkige Lösung wurde filtriert und nach Zugabe von zerstoßenem Eis mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht. Das sich abscheidende Produkt begann in kurzer Zeit zu kristallisieren. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in einem Ofen bei 60°C getrocknet, wobei man 3,8 g erhielt. Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhielt man weiße Nadeln, die über 300° noch nicht schmolzen.

2427409

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{11}H_8N_3Cl$:	60,70	3,70	19,31	16,29
Gefunden:	60,68	4,01	18,79	16,30

D. 9-Anilino-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 11 g (0,05 Mol) C. und 5 g (0,05 Mol) Anilin in 600 ml Äthanol wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther aufgeschlemmt. Das rohe Produkt wurde in Form von lohfarbenen Nadeln abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Es wurde als lohfarbene Nadeln gesammelt, Fp 350-355°C, Ausbeute 6,2 g (40 %). Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 368-370°C (Korr.).

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{14}N_4 \cdot HCl$:	65,38	5,00	17,80
Gefunden:	65,35	4,99	17,71

Beispiel 2

9-(8-Naphthylamino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 27 g (0,124 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, C. und 17,8 g (0,124 Mol) 8-Naphthylamin in 200 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt und gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, wobei man 43 g erhielt, Fp 377-380°C (Zers.). Nach dem Lösen des rohen Produktes in 3000 ml Methanol mit Aktivkohle wurde das Filtrat auf ein Volumen von 500 ml eingedampft und dann gekühlt. Die Ausbeute nach dem Trocknen in einem Ofen bei 100°C betrug 30 g, Fp 384-386°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{16}N_4 \cdot HCl$:	69,90	4,75	15,53	9,83
Gefunden:	69,56	4,68	15,44	10,03

409882/1139

Beispiel 39-(p-Methylanilino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/chinolin-
hydrochlorid

Ein Gemisch von 30 g (0,138 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, C., 14,81 g (0,138 Mol) p-Toluidin und 600 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 3000 ml Äthanol gelöst. Die unlöslichen Substanzen wurden abfiltriert und das Äthanolfiltrat im Vakuum eingedampft, wobei man 21 g erhielt, Fp 388-390°C. Das rohe Produkt wurde aus 500 ml Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt 15 g, Fp >400°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{16}N_4 \cdot HCl$:	66,56	5,28	17,25	10,92
Gefunden:	66,40	5,14	17,31	10,91

Beispiel 49-(2-Chlor-5-methylanilino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/chinolin-
hydrochlorid

Ein Gemisch von 40 g (0,184 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, C., 26,1 g (0,184 Mol) 2-Chlor-5-methylanilin und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 700 ml MeOH gelöst. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert und das MeOH-Filtrat im Vakuum eingeeengt, wobei man 24 g erhielt, Fp 315-400°C (Zers.). Das rohe Produkt wurde mit 500 ml MeOH verrieben und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt Fp 332-335°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{15}ClN_4 \cdot HCl$:	60,17	4,49	15,60	19,74
Gefunden:	59,79	4,36	15,53	19,61

Beispiel 59-(p-n-Butylanilino-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/ chinolin-
hydrochlorid

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1, C. (21,7 g, 0,1 Mol) und p-n-Butylanilin (14,9 g, 0,1 Mol) in Äthanol (200 ml) wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft und der Rückstand gesammelt und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 36,5 g (99,7 %) gelber Kristalle, Fp 296-303°C. Eine kleine Probe (5,0 g) wurde aus Nitromethan (750 ml) umkristallisiert und getrocknet. Man erhielt 1,9 g gelber Kristalle, Fp 287-302°C. Beim wiederholten Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 303-306°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{22}N_4 \cdot HCl$:	68,74	6,32	15,27
Gefunden:	68,50	6,26	15,36

Beispiel 69-(3-Chlor-4-methylanilino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/ chinolin-
hydrochlorid

Ein 500 ml-3-Halskolben, der mit einem Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit einem Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1, C. (21,7 g, 0,1 Mol) 3-Chlor-4-methylanilin (14,2 g, 0,1 Mol) und Äthanol (300 ml) beschickt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingedampft, der Rückstand gesammelt und getrocknet. Man erhielt 35 g (97,5 %), Fp 352-364°C (Zers.). 10 g wurden in 200 ml Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und in der Hitze filtriert. Es wurde Äther (ca. 750 ml) zugegeben bis das Filtrat trüb blieb und dann wurde gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 3,4 g gelber Kristalle,

2427409

Fp 362 bis 370°C (Zers.). Nach zweimaligem Umkristallisieren erhielt man einen Schmelzpunkt von 368-372°C (Zers.).

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{15}ClN_4 \cdot HCl$:	60,17	4,49	15,60
Gefunden:	59,76	4,43	15,30

Beispiel 7

7-Methyl-9-(3-trifluormethylanilino)-1H-imidazo/4,5-f7-chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 16 g (0,1 Mol) m-Trifluormethylanilin, 22 g der Verbindung nach Beispiel 1, C. und 200 ml Dimethylformamid wurde über Nacht auf dem Dampfbad erhitzt und dann 1½ h unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Das kristalline Produkt wurde abfiltriert, mit wenig Dimethylformamid gewaschen, kurz an der Luft getrocknet und aus 350 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 25 g weiße Nadeln, Fp 300-307°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{13}F_3N_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	55,75	3,90	14,45
Gefunden:	55,69	4,10	14,39

Beispiel 8

9-(α -Naphthylamino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f7chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

Ein 500 ml-3-Halskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit der Verbindung nach Beispiel 1, C. (16,3 g, 0,075 Mol) α -Naphthylamin (10,7 g, 0,076 Mol) und Dimethylformamid (300 ml) beschickt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt und gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 20,5 g (76 %) gelblicher Kristalle, Fp 351-357°C. Das Produkt wurde in Methanol (2000 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt, noch heiß filtriert und über Nacht stehen

409882/1139

2427409

gelassen. Die Kristalle wurden abfiltriert und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 11,3 g gelber Kristalle, Fp 355-361°C. Das Filtrat wurde in einem Rotationsverdampfer auf 900 ml eingedampft und gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 3,9 g hellgelber Kristalle, Fp 351-355°C. Die beiden Produkte wurden zusammengegeben.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{18}N_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:	69,03	4,63	15,34
Gefunden:	68,63	4,75	15,27

Beispiel 9

9-(p-sec-Butylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid-tetartohydrat

A. Herstellung von p-sec-Butylanilin

Eine 500 ml-Reduktionsflasche wurde mit einem Gemisch von p-Nitro-sec-butylbenzol (17,9 g, 0,1 Mol) und Äthanol (200 ml) beschickt und über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickelkatalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug kg/cm^2 (25 psi) (berechnet kg/cm^2 25,9 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat weiterverwendet.

B. Herstellung der Titelverbindung

Ein 500 ml-3-Halskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit dem Filtrat aus Teil A und der Verbindung nach Beispiel 1 C. (21,7 g, 0,1 Mol) beschickt und unter Rühren über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde gesammelt und getrocknet. Man erhielt 36 g (98 %) gelber Kristalle, Erweichungspunkt 75-80°C, Fp 210-225°C. Das rohe Produkt wurde in Methanol (400 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt und in der Hitze filtriert. Das Filtrat wurde mit Äther (3000 ml) verdünnt und unter Ankratzen gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 22,1 g

409882/1139

gelber Kristalle, Fp 234°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{22}N_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:	67,91	6,38	15,09
Gefunden:	67,67	6,51	15,14

Beispiel 10

9-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)anilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-hydrat

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1, C. (22 g, 0,1 Mol) und 5-Amino-2-chlorbenzotrifluorid (20 g, 0,1 Mol) in 200 ml Dimethylformamid wurde unter Rühren 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 35 g (82 %) eines lohfarbenen Produkts.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{12}ClF_3N_2 \cdot HCl \cdot \frac{3}{4} H_2O$:	50,66	3,42	13,13
Gefunden:	51,04	3,69	12,84

Beispiel 11

9-(o-Phenylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1, C. (22 g, 0,1 Mol) und 2-Aminobiphenyl (17 g, 0,1 Mol) in 200 ml Dimethylformamid wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Von der Reaktionslösung wurde im Vakuum das Lösungsmittel entfernt, wobei man ein halbfestes Produkt erhielt. Das halbfeste Produkt wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert. Man erhielt 23 g (59 %) eines lohfarbenen Produktes, Fp 270-272°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{18}N_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:	70,58	5,02	14,32
Gefunden:	70,66	4,87	14,53

Beispiel 12

9-(3-Chlor-2-methylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-monohydrat

Ein Reaktionsgemisch der Verbindung nach Beispiel 1, C. (22 g, 0,1 Mol) und 3-Chlor-2-methylanilin (14 g, 0,1 Mol) in 200 ml Dimethylformamid wurde 6 h unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei man ein teerartiges Produkt erhielt. Beim Stehen verfestigte sich dieses teerartige Produkt zu einem gelben halbfesten Produkt. Das gelbe Produkt wurde zweimal aus Methanol/Äther umkristallisiert. Man erhielt 14 g (37 %).

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{15}ClN_4 \cdot HCl \cdot H_2O$:	58,30	4,81	14,85
Gefunden:	56,98	4,69	14,69

Beispiel 13

9-(p-Isopropylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-hemihydrat

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1, C. (32,1 g, 0,148 Mol) p-Isopropylanilin (20 g, 0,148 Mol) und Äthanol (300 ml) wurde 4 h unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde stark gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 3,6 g weißlicher Kristalle, Fp 215-230°C. Das Filtrat wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers auf 150 ml eingeeengt und stark gekühlt. Der Feststoff wurde gesammelt und getrocknet, wobei man 29,7 g weißlicher Kristalle erhielt, Fp 249-256°C. Ein dritter Anteil wurde gesammelt und getrocknet, und zwar 7,1 g weißlicher Kristalle, Fp 249-258°C. Der Anteil 1 wurde in Isopropanol (900 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt und in der Hitze filtriert. Das Filtrat wurde auf 50 ml eingeeengt. Das graue Gemisch wurde einige Stunden gekühlt und die Kristalle gesammelt und getrocknet. Man erhielt 0,1 g grauer Kristalle, Fp 224-232°C, die verworfen wurden. Ein

409882/1139

2427409

zweiter Anteil wurde gesammelt und getrocknet, wobei man 0,3 g gelber Kristalle erhielt, Fp 248-254°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{20}H_{20}N_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	66,38	6,13	15,48
Gefunden:	66,71	6,08	15,45

Beispiel 14

9-(3,4-Dichloranilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-hemihydrat

Eine Lösung der Verbindung nach Beispiel 1, C. (22 g, 0,1 Mol) und 3,4-Dichloranilin (16,2 g, 0,1 Mol) in Äthylalkohol (1200 ml) wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Am Ende dieser Zeit wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel teilweise abgedampft. Bei Zugabe von Äther zu der konzentrierten Lösung fiel ein kristallines Produkt aus, das isoliert und bei 60°C getrocknet wurde, wobei man 19 g der rohen Verbindung erhielt. Diese wurde mit 44 g aus einem anderen Ansatz zusammengegeben und zweimal aus Äthylalkohol umkristallisiert, mit 23 g aus einem dritten Ansatz zusammengegeben und aus Methanol umkristallisiert, wobei man 33 g (17 %) erhielt.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{12}Cl_2N_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	52,63	3,63	14,42
Gefunden:	52,35	3,85	14,39

Beispiel 15

9-(p-Bromanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 37,9 g (0,174 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, C., 30 g (0,174 Mol) p-Bromanilin und 500 ml Äthanol wurde unter Rühren über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der Rückstand aus 500 ml MeOH umkristallisiert. Man erhielt 55 g, Fp 347-349°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{13}BrN_4 \cdot HCl$:	52,39	3,62	14,38	9,10
Gefunden:	52,07	3,75	14,25	9,01

409882/1139

2427409

Beispiel 169-(4-Jodanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit der Verbindung nach Beispiel 1, C. (24,8 g, 0,114 Mol), 4-Iodanilin (25 g, 0,114 Mol) und Äthanol (300 ml) beschickt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren erhitzt. Das Gemisch wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingedampft und der Rückstand gesammelt und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 49 g (97,7 %) braune Kristalle, Fp 296-305°C. Es wurde aus Äthanol umkristallisiert, Fp 313-315°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{13}IN_4 \cdot HCl$:	46,76	3,23	12,83
Gefunden:	46,45	3,38	12,62

Beispiel 179-(p-Dimethylaminoanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-sesquihydrat

Ein Gemisch von 33 g (0,15 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, C. und 21 g (0,15 Mol) p-Dimethylaminoanilin in 1800 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 32 g eines gelben Feststoffes erhielt. Der Feststoff wurde in Methanol gelöst und mit einer gesättigten Chlorwasserstofflösung in Äther angesäuert. Das Produkt wurde in Form eines cremefarbenen Feststoffs gesammelt und aus Methanol umkristallisiert, wobei einen gelben Feststoff erhielt, Fp 210-215°C, Ausbeute 22 g (42 %). Beim Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 215-217°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{19}N_5 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	59,91	6,09	18,39
Gefunden:	60,29	5,93	18,37

409882/1139

Beispiel 18

9-(p-Diäthylaminoanilino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 26,4 g (0,122 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, C., 20 g (0,122 Mol) N,N-Diäthyl-p-phenylendiamin und 200 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt, wobei man 43 g erhielt, Fp 293-295°C. Das rohe Produkt wurde aus 500 ml MeOH umkristallisiert und durch Zugabe von 500 ml Äther ausgefällt. Die Ausbeute nach dem Trocknen im Ofen bei 100°C betrug 33 g, Fp 297-299°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{23}N_5 \cdot HCl$:	66,04	6,33	18,34	9,28
Gefunden:	66,08	6,34	18,34	9,17

Beispiel 19

9-/3-Chlor-4-(dimethylamino)anilin/7-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f7-chinolin-hydrochlorid

A. 2-Chlor-N,N-dimethyl-4-nitroanilin

Eine Lösung von 52 g (0,27 Mol) 1,2-Dichlor-4-nitrobenzol, 122 g (1,08 Mol) 40 % Methylamin in H_2O und 300 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach starkem Abkühlen wurde der leuchtendgelbe Niederschlag abfiltriert und an der Luft getrocknet. Man erhielt 52 g, Fp 71-73°C.

B. 9-/3-Chlor-4-(dimethylamino)anilino/7-7-methyl-1H-imidazo-/4,5-f7-chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 52 g (0,25 Mol) 2-Chlor-N,N-dimethyl-4-nitroanilin (Teil A) und 500 ml Äthanol wurde über einem Teelöffel Raney-Nickel in Wasser als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug $3,75 \text{ kg/cm}^2$ (53 psi) (berechnet $3,70 \text{ kg/cm}^2$, 52,2 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und es wurden 56,5 g (0,26 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C zu dem Äthanolfiltrat zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Rühren unter

2427409

Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus 100 ml Äthanol umkristallisiert und dann auf ein Volumen von 300 ml eingeeengt. Beim weiteren Umkristallisieren aus 1000 ml Äthanol erhielt man 25 g, Fp 338-340°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{18}ClN_5 \cdot HCl$:	58,77	4,93	18,04	18,26
Gefunden:	58,80	4,97	18,01	17,48

Beispiel 20

9-(4-Piperidinoanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

A. Herstellung von 1-Piperidino-4-nitrobenzol

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit p-Nitrochlorbenzol (40 g, 0,255 Mol) und Piperidin (42,5 g, 49,4 ml, 0,5 Mol) beschickt. Das Gemisch wurde unter Rühren 2½ h auf Dampfbadtemperatur erhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (100 ml) verdünnt und kräftig gerührt. Der Niederschlag wurde nach dem Abkühlen auf ungefähr 30°C abfiltriert und aus 300 ml Äthanol umkristallisiert und heiß filtriert. Das Filtrat wurde abgekühlt und die Kristalle abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 35,7 g (67,8 %) goldene Kristalle, Fp 96-99°C.

B. Herstellung der Titelverbindung

(1) das 1-Piperidino-4-nitrobenzol (35,7 g, 0,173 Mol) wurde in eine 500 ml-Reduktionsflasche mit 200 ml Äther gegeben. Die Verbindung wurde über ½ Teelöffel Raney-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 2,83 kg/cm² (40 psi) notiert (berechnet 3,66 kg/cm², 51,6 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert.

(2) Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rückflußkühler, Rührer und Thermometer versehen war, wurde mit der Verbindung

2427409

nach Beispiel 1 C (37,5 g, 0,173 Mol) beschickt. Das oben angegebene Filtrat (1) wurde zu der Verbindung nach Beispiel 1 C zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingeengt, der Rückstand gesammelt und getrocknet. Man erhielt 68,5 g (101 %) grünlichgelbe Kristalle, Fp 328-338°C. Ein Anteil (10 g) des rohen Materials wurde in wasserfreiem Methanol (100 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Das Filtrat wurde auf ungefähr 20 ml eingeengt und stark gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 1,3 g gelber Kristalle, Fp 338-350°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{22}H_{23}N_5 \cdot HCl$:	67,08	6,14	17,78
Gefunden:	66,72	6,15	17,64

Beispiel 21

9-/4-(4-Methylpiperazino)anilino/7-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f7-chinolin-hydrochloridhydrat

A. Herstellung von 4-(4-Methylpiperazino)nitrobenzol

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit p-Nitrochlorbenzol (39,3 g, 0,25 Mol) und N-Methylpiperazin (50 g, 0,5 Mol) beschickt und unter Rühren 4 h auf ungefähr 130°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Mörtel mit ungefähr 300 ml Wasser verrieben. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und das Produkt dann aus Äthanol (80 ml) umkristallisiert, mit Aktivkohle behandelt, heiß filtriert und abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 35,2 g (63,7 %) rötlichgelber Kristalle, Fp 98-101°C.

B. Herstellung der Titelverbindung

(1) Das 4-(4-Methylpiperazin)nitrobenzol (35,2 g, 0,159 Mol) und Äthanol (200 ml) wurden in eine 500 ml-Reduktionsflasche ge-

409882/1139

geben. Die Verbindung wurde mit Wasserstoff über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel in Wasser als Katalysator reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von $2,88 \text{ kg/cm}^2$ (41 psi) beobachtet (berechnet $2,98 \text{ kg/cm}^2$, 42,3 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert.

(2) Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit der Verbindung nach Beispiel 1 C (34,5 g, 0,159 Mol) beschickt. Das oben angegebene Filtrat (1) wurde zu der Verbindung des Beispiels 1 C gegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingedampft, der Rückstand gesammelt und bei 100°C getrocknet, wobei man 61,6 g (92,3 %) grüne Kristalle erhielt, Fp $296-314^\circ\text{C}$ (Zers.). Das rohe Produkt (54 g) wurde in wasserfreiem Methanol (ca. 1500 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Es wurde Äther (ca. 1500 ml) zugegeben, bis das Filtrat trüb wurde und das Gemisch wurde gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 24,5 g grüner Kristalle, Fp $317-319^\circ\text{C}$ (Zers.).

	C	H	N
Anal. Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1-3/4 \text{ H}_2\text{O}$:	59,99	6,52	19,08
Gefunden:	60,06	6,42	18,87

Beispiel 22

9-(N-Dimethylamino)anilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

A. Herstellung von N,N-Dimethyl-m-phenylendiamin

N,N-Dimethyl-m-nitroanilin (25 g, 0,15 Mol) wurde in eine 500 ml-Reduktionsflasche mit 200 ml Äthanol gegeben. Das Gemisch wurde mit Wasserstoff über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel in Wasser als Katalysator geschüttelt. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von $3,16 \text{ kg/cm}^2$ (45 psi) beobachtet (berechnet $2,72 \text{ kg/cm}^2$, 38,8 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit Hilfe eines

2427409

Rotationsverdampfers zur Trockene eingedampft. Das Produkt, das eine tiefrote ölige Flüssigkeit war, wurde durch das IR-Spektrum identifiziert.

B. Herstellung der Titelverbindung

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit der Verbindung nach Beispiel 1 C. (30,4 g, 0,14 Mol), N,N-Dimethyl-m-phenylendiamin (19 g, 0,14 Mol) und Äthanol (300 ml) beschickt und das Ganze über Nacht unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde gesammelt und getrocknet, wobei man 50,6 g (102 %) gelbbraune Kristalle erhielt, Fp 304-311°C (Zers.). Es wurde aus Methanol umkristallisiert, Fp 313-317°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{19}N_5 \cdot HCl$:	64,49	5,70	19,79
Gefunden:	64,65	5,59	19,66

Beispiel 23

9-(3-Chlor-4-piperidinoanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

A. Herstellung von 2-Chlor-1-piperidino-4-nitrobenzol

Ein 250 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde beschickt mit 1,2-Dichlor-4-nitrobenzol (19,2 g, 0,1 Mol) und Piperidin (17 g, 19,8 ml, 0,2 Mol). Das Gemisch wurde $3\frac{1}{2}$ h unter Rühren auf 95°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (ca. 300 ml) verdünnt und beim Abkühlen des Gemisches weiter gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthanol (70 ml) umkristallisiert. Man erhielt 15,8 g (65,8 %) gelber Kristalle, Fp 36-41°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$:	54,89	5,44	11,64
Gefunden:	55,14	5,42	11,48

409882/1139

B. Herstellung von 3-Chlor-4-piperidinoanilin

2-Chlor-1-piperidino-4-nitrobenzol (14,4 g, 0,06 Mol) wurde in eine 500 ml-Reduktionsflasche mit 200 ml Äthanol gegeben. Das Gemisch wurde über 1/2 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von $0,99 \text{ kg/cm}^2$ (14 psi) beobachtet (berechnet $1,09 \text{ kg/cm}^2$ 15,5 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingeeengt. Die 12 g (95,3 %) der öligen Flüssigkeit wurden durch das IR-Spektrum identifiziert.

C. Herstellung der Titelverbindung

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rückflußkühler, Thermometer und Rührer versehen war, wurde mit der Verbindung nach Beispiel 1 C. (12,4 g, 0,0572 Mol), 3-Chlor-4-piperidinoanilin (12 g, 0,0572 Mol) und Äthanol (300 ml) beschickt und das Gemisch über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde gesammelt und getrocknet, wobei man 23,9 g (97,9 %) gelbe Kristalle erhielt, die bei $198-205^\circ\text{C}$ erweichten und bei $225-240^\circ\text{C}$ schmolzen. Das rohe Produkt (21,9 g) wurde in Methanol (250 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Das Filtrat wurde mit Äther (ca. 150 ml) verdünnt, bis das Filtrat trüb blieb und dann gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 12,3 g gelber Kristalle, Fp $265-273^\circ\text{C}$.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$:	61,04	5,47	16,18
Gefunden:	60,81	5,29	16,07

Beispiel 24

9- $\overline{3}$ -Chlor-4-(N-methylpiperazinoanilino)-7-methyl-1H-imidazo-
/4,5-f7chinolin-dihydrochlorid-hydrat

A. Herstellung von 2-Chlor-1-(N-methylpiperazino)-4-nitrobenzol

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit 1,2 Dichlor-4-nitrobenzol (48 g, 0,25 Mol) und N-Methylpiperazin (50 g, 0,5 Mol) beschickt und das Gemisch $3\frac{1}{2}$ h unter Erhitzen auf 130-140°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ungefähr 100°C abgekühlt und mit Wasser (ca. 400 ml) verdünnt. Das Produkt wurde abfiltriert und aus Äthanol (175 ml) umkristallisiert, wobei man 49,4 g gelber Kristalle erhielt, Fp 99-100°C. Das Filtrat wurde auf 50 ml mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeeengt und gekühlt. Die Kristalle wurden gesammelt und getrocknet, wobei man 3,8 g gelber Kristalle erhielt, Fp 93-96°C, Gesamtausbeute 53,2 g (85,2%).

B. Herstellung von 4-(1-methylpiperazino)-3-chloranilin

2-Chlor-1-(N-methylpiperazino)-4-nitrobenzol (36,4 g, 0,143 Mol) wurde in eine 500 ml-Reduktionsflasche mit Äthanol (200 ml) gegeben. Die Verbindung wurde über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel als Katalysator in Wasser geschüttelt. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 2,32 kg/cm² (33 psi) beobachtet (berechnet 2,6 kg/cm², 36,98 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit Hilfe eines Rotationsverdampfers auf 70 ml eingeeengt und gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 24,8 g (77 %) graue Kristalle, Fp 123-126°C.

C. Herstellung der Titelverbindung

Ein 1000 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit der Verbindung des

Beispiels 1 C. (42,7 g, 0,197 Mol), 4-(1-Methylpiperazino)-3-chloranilin (44,3 g, 0,197 Mol) und Dimethylformamid (800 ml) beschickt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren auf 120 bis 130°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in einem Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol (ca. 600 ml) aufgenommen und heiß filtriert. Das Filtrat wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers auf 300 ml eingeeengt und dann langsam mit Äther (1200 ml) verdünnt und gekühlt. Die Kristalle wurden gesammelt, abfiltriert und bei 100°C getrocknet.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{22}H_{23}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 3\frac{1}{2} H_2O$:	48,67	5,94	15,48
Gefunden:	48,66	5,67	15,17

Beispiel 25

9-(2-Piperidino-5-aminopyridin)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

A. Herstellung von 2-Piperidino-5-nitropyridin

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, wurde mit einem Gemisch von 2-Chlor-5-nitropyridin (23,7 g, 0,15 Mol) in 100 ml Äthanol beschickt. Zu dem Gemisch wurde unter Rühren eine Lösung von Piperidin (25,5 g, 29,6 ml, 0,3 Mol) in Äthanol (200 ml) getropft und das Gemisch unter Rühren 3 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Das Filtrat wurde gekühlt, die Kristalle abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 24,6 g (79,4 %) gelber Kristalle, die bei 74 bis 79°C erweichten und bei 198 bis 205°C schmolzen.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{10}H_{13}N_3O_2$:	57,96	6,32	20,28
Gefunden:	57,97	6,24	20,02

B. Herstellung von 2-Piperidino-5-aminopyridin

Ein Gemisch von 2-Piperidino-5-nitropyridin (22,6 g, 0,109 Mol) und Äthanol (200 ml) wurde in einer 500 ml-Reduktionsflasche über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von $1,48 \text{ kg/cm}^2$ (21 psi) beobachtet (berechnet $1,96 \text{ kg/cm}^2$, 27,9 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingengt. Man erhielt 18 g dunkelroten Sirup, der durch das IR-Spektrum identifiziert wurde.

C. Herstellung der Titelverbindung

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde beschickt mit 2-Piperidino-5-aminopyridin (18 g, 0,102 Mol), der Verbindung nach Beispiel 1 C (22,2 g, 0,102 Mol) und Äthanol (300 ml). Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und Äther (200 ml) zugegeben und das Gemisch im Eisbad gekühlt. Das dunkelgrüne Gemisch wurde filtriert und die Kristalle wurden getrocknet. Man erhielt 14,1 g (35 %), Fp $358-368^\circ\text{C}$.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$:	63,15	5,93	21,04
Gefunden:	63,20	5,85	20,85

Beispiel 26

9-/4-(4-Benzylpiperazino)-3-chloranilino-7-7-methyl-1H-imidazo- /4,5-f-7-chinolin-hydrochlorid

A. Herstellung von 1-(1-Benzylpiperazino)-2-chlor-4-nitrobenzol

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde beschickt mit 1,2-Dichlor-4-nitrobenzol (19,2 g, 0,1 Mol), 1-Benzylpiperazin (35,2 g, 0,2 Mol) und Dimethylformamid (200 ml) und das Gemisch $2\frac{1}{2}$ h

unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in einen 200 ml-Scheidetrichter, enthaltend 500 ml Wasser, gegeben und gründlich geschüttelt. Das Gemisch wurde dann mit Äther (500 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet. Das Salz wurde abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol (125 ml) gelöst und heiß filtriert. Das Filtrat wurde gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet, wobei man 22,5 g gelber Kristalle erhielt, Fp 92-95°C. Beim weiteren Umkristallisieren erhielt man eine Probe mit einem Schmelzpunkt von 93-95°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$:	61,54	5,47	12,67
	61,54	5,34	12,79

B. Herstellung von 4-(4-Benzylpiperazino)-3-chloranilin

Eine 500 ml-Reduktionsflasche wurde beschickt mit einem Gemisch von 1-(1-Benzylpiperazino)-2-chlor-4-nitrobenzol (22,5 g, 0,068 Mol) und Dimethylformamid (200 ml). Das Gemisch wurde über 1/2 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 1,12 kg/cm² (16 psi) beobachtet (berechnet 1,24 kg/cm², 17,6 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat direkt weiterverwendet.

C. Herstellung der Titelverbindung

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde beschickt mit dem Filtrat von B, der Verbindung nach Beispiel 1 C (14,8 g, 0,068 Mol) und weiteren 100 ml Dimethylformamid. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 21,4 g (50,6 %), Fp 216-226°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{28}H_{27}ClN_6 \cdot HCl$:	64,74	5,43	16,18
Gefunden:	64,47	5,46	16,16

Beispiel 27

7-Methyl-9/6-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-pyridyl7-amino)-1H-imidazo/4,5-f7chinolin-hydrochlorid-hydrat

A. Herstellung von 2-(N-Methylpiperazino)-5-nitropyridin

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit einem Y-Rohr, Rückflußkühler und Thermometer, Rührer und Tropftrichter versehen war, wurde mit einem Gemisch von 2-Chlor-5-nitropyridin (15,8 g, 0,1 Mol) in Äthanol (300 ml) beschickt. Hierzu wurde unter Rühren N-Methylpiperazin (20 g, 0,2 Mol) zugetropft. Nach der Zugabe (ca. 5 min) wurde das Gemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt, wobei weiter gerührt wurde. Die Lösung wurde auf 5°C abgekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 12 g gelber Kristalle, Fp 94-96°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{10}H_{14}N_4O_2$:	54,04	6,35	25,21
Gefunden:	53,83	6,17	25,15

B. Herstellung von 2-(N-Methylpiperazino)-5-aminopyridin

Eine 500 ml-Reduktionsflasche wurde mit 2-(N-Methylpiperazin)-5-nitropyridin (13,5 g, 0,0695 Mol) und Äthanol (200 ml) beschickt. Das Gemisch wurde über 1/2 Teelöffel Raney-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 0,99 kg/cm² (14 psi) beobachtet (berechnet 1,26 kg/cm², 18 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat direkt weiterverwendet.

C. Herstellung der Titelverbindung

Ein 1000 ml-Kolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit dem Filtrat von Teil B beschickt. Hierzu

wurden die Verbindung nach Beispiel 1 C (20,1 g, 0,0927 Mol) und weitere 400 ml Äthanol und 215 ml äthanolische Salzsäure gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt und gerührt. Das Gemisch wurde gekühlt, die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 24,7 g, Fp 244-250°C. Das Produkt wurde in 300 ml Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Das Filtrat wurde gekühlt und die Kristalle wurden gesammelt und bei 100°C getrocknet, wobei man 6,2 g grüne Kristalle erhielt, Fp 242-262°C.

Anal. Berechnet für $C_{21}H_{23}N_7 \cdot 2\frac{1}{2} HCl \cdot H_2O$: C 52,26; H 5,74;
N 20,32; Cl 18,37;
H₂O 3,73.

Gefunden: C 52,46; H 5,84
N 20,39; Cl 18,55; 18,41
H₂O 3,81.

Beispiel 28

9-p-Anisidino-7-methyl-1H(oder 3H)-imidazo[4,5-f]chinolin- hydrochlorid

Eine Lösung von 2,17 g (0,01 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C und 1,23 g (0,01 Mol) p-Anisidin in 100 ml Äthanol wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum zu einem klebrigen, klaren Rückstand eingengt. Bei Zugabe von Äther und Ankratzen erhielt man einen gelben Feststoff. Dieser wurde filtriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 2,55 g, Fp ca. 175-200°C.

	C	H	Cl
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{16}N_4 \cdot 0,5 HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	61,80	5,19	10,15
Gefunden:	61,81	5,36	10,03

Beispiel 299-(p-Phenetidino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 33 g (0,15 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C und 23 g (0,15 Mol) p-Phenetidin in 1800 ml Äthanol wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Äther aufgeschlämmt. Der rohe Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Das Produkt wurde in Form von gelben Nadeln gesammelt, Fp 229-230°C, Ausbeute 19 g (36 %). Beim Umkristallisieren aus Äthanol stieg der Schmelzpunkt auf 330-331°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{18}N_4O \cdot HCl$:	64,31	5,40	15,79
Gefunden:	64,11	5,47	15,64

Beispiel 309-(o-Anisidino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 30 g (0,138 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C., 17 g (15,6 ml, 0,138 Mol) o-Anisidin und 200 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, wobei man 45 g erhielt, Fp 271-275°C. Das rohe Produkt wurde aus 350 ml MeOH umkristallisiert. Die Ausbeute nach dem Trocknen im Ofen bei 100°C betrug 29 g, Fp 300-301°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{16}N_4O \cdot HCl$:	63,43	5,03	16,44	10,40
Gefunden:	63,47	4,98	16,34	10,38

Beispiel 319-(3-Chlor-4-Äthoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 20 g (0,100 Mol 3-Chlor-4-Äthoxynitrobenzol und 200 ml Äthanol wurde über ½ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff reduziert. Es wurde eine

Wasserstoffaufnahme von $1,75 \text{ kg/cm}^2$ (25 psi) beobachtet (berechnet $1,81 \text{ kg/cm}^2$, 25,8 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat gerührt und über Nacht mit 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 36 g erhielt, Fp $300-307^\circ\text{C}$ (Zers.). Nach Umkristallisieren aus 300 ml MeOH erhielt man 23 g, Fp $306-309^\circ\text{C}$ (Zers.).

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$:	58,62	4,66	14,39	18,22
Gefunden:	58,80	4,56	14,59	17,82 17,82

Beispiel 32

9-(p-Butoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin- hydrochlorid

A. p-(n-Butoxy)nitrobenzol

Zu einer Lösung von p-Nitrophenol (56,0 g, 0,4 Mol) in Aceton (400 ml) wurde n-Butylbromid (60,0 g, 0,44 Mol) und Kaliumcarbonat (wasserfrei, 56,0 g, 0,4 Mol) gegeben. Das Gemisch wurde 48 h auf dem Dampfbad erhitzt. Das Aceton wurde von dem Reaktionsgemisch im Vakuum entfernt. Dann wurden 400 ml Wasser zu dem Rückstand gegeben, der zweimal mit Benzol (je 200 ml) extrahiert wurde. Die Benzolschichten wurden dreimal mit 10 %iger Natriumhydroxidlösung (je 150 ml) gewaschen. Die gewaschenen Benzolschichten wurden dann über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Produkt war eine rohe, gelbe Flüssigkeit (63,0 g, 79 %). Diese Flüssigkeit wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

B. 9-(p-Butoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 49 g (0,25 Mol) p-Butoxynitrobenzol und 600 ml Äthanol wurde über 1 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von $3,44 \text{ kg/cm}^2$ (49 psi) beobachtet (berechnet $3,55 \text{ kg/cm}^2$, 50,5 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 54,5 g (0,25 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 88 g erhielt, Fp $284-300^\circ\text{C}$ (Zers.). Beim Umkristallisieren aus Äthanol mit Aktivkohle und Einengen des Filtrats erhielt man 64 g, Fp $317-318^\circ\text{C}$.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$:	65,87	5,05	14,64	9,26
Gefunden:	65,59	6,07	14,51	9,23

Beispiel 33

9-(m-Anisidino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 40 g (0,184 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C, 22,7 g (20,7 ml, 0,184 Mol) m-Anisidin und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 43 g des rohen Produktes erhielt. Das rohe Produkt wurde dann aus 2000 ml MeOH umkristallisiert. Man erhielt 35 g, Fp $318-322^\circ\text{C}$.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$:	63,43	5,03	16,44	10,40
Gefunden:	63,29	5,07	16,53	10,39 10,43

Beispiel 34

9-(p-Phenoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch aus 293 g (0,135 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C, 25 g (0,135 Mol) p-Phenoxyanilin und 500 ml

Äthanol wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde gekühlt und das rohe Produkt abfiltriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 47 g, Fp 339-341°C. Das Produkt wurde aus 2000 ml MeOH umkristallisiert. Man erhielt 32 g, Fp 342-345°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{15}N_4O \cdot HCl$:	68,57	4,75	13,91	8,80
Gefunden:	68,17	4,74	13,86	8,81

Beispiel 35

9-(p-Methylmercaptoanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochloridhydrat

Ein Gemisch von 26,4 g (0,12 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C., 16,7 g (0,12 Mol) 4-Methylmercaptoanilin und 500 ml Äthanol wurde unter Rühren über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Es wurde im Vakuum eingedampft, wobei man 50 g erhielt, Fp 317-320°C. Das rohe Produkt wurde aus 500 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 27 g, Fp 318-321°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{16}N_4S \cdot HCl \cdot H_2O$:	57,68	5,11	14,95	9,46
Gefunden:	58,03	4,91	15,13	9,68 9,79

Beispiel 36

9-(p-Benzoyloxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1 C. (11 g, 0,05 Mol), p-Benzoyloxyanilin-hydrochlorid (11,6 g, 0,05 Mol) und Triäthylamin (5 g, 0,05 Mol) in 200 ml Äthanol wurde 12 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde 1 Tag bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei ein Niederschlag entstand. Der Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei man 21 g

2427409

(100 %) des Produktes erhielt.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{24}H_{19}N_4O \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:	68,56	4,91	13,32
Gefunden:	68,79	4,94	13,27

Beispiel 37

9-(2-Methylthioanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin- hydrochlorid-hemihydrat

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1 C (22 g, 0,1 Mol) und 2-Methylmercaptoanilin (14 g, 0,1 Mol) in 200 ml Dimethylformamid wurde 4 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es wurde ein gelber Niederschlag von 40 g (100 %) abfiltriert.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{16}N_4S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	59,09	4,96	15,32
Gefunden:	59,16	4,85	15,46

Beispiel 38

9-(3-Methylthioanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin- hydrochlorid

Ein Gemisch von 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C, 13,9 g (0,1 Mol) 3-Methylmercaptoanilin und 250 ml Dimethylformamid wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Es wurde abgekühlt, filtriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 29 g, Fp 310-313°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{16}N_4S \cdot HCl$:	60,59	4,80	15,70
Gefunden:	60,38	4,76	15,57

Beispiel 39

9-[(6-Methoxy-3-pyridyl)amino]-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1 C (22 g, 0,1 Mol) und 5-Amino-2-methoxypyridin (12 g, 0,1 Mol) in 200 ml

409882/1139

Dimethylformamid wurde 6 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde, nachdem es über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen worden war, filtriert, wobei man einen lohfarbenen Feststoff erhielt. Der Feststoff wurde mit verdünntem NH_4OH behandelt und dann filtriert. Man erhielt 30 g (98 %) eines lohfarbenen Produktes.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$:	66,87	4,95	22,94
Gefunden:	66,14	4,91	23,00

Beispiel 40

9-(3,4-Dimethoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch von 20 g (0,10 Mol) 4-Nitroveratrol und 200 ml Äthanol wurde über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator Nr. 28 in Wasser mit Wasserstoff reduziert. Die Wasserstoffaufnahme betrug $1,98 \text{ kg/cm}^2$ (28,1 psi) (berechnet 2 kg/cm^2 , 28,5 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 23,7 g (0,109 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 44 g erhielt, Fp $269-274^\circ\text{C}$. Das Produkt wurde aus 650 ml MeOH umkristallisiert. Die Ausbeute nach dem Trocknen im Ofen bei 100°C betrug 25 g, Fp $271-274^\circ\text{C}$. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol betrug der Schmelzpunkt $278-280^\circ\text{C}$.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:	61,53	5,16	15,11	9,56
Gefunden:	60,99	5,23	14,97	9,46

Beispiel 41

9-(3,4-Diäthoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch enthaltend 40 g (0,184 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C, 33,4 g (0,184 Mol) 3,4-Diäthoxyanilin und

und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt und der kristalline Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 72 g, Fp 278-280°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot HCl$:	63,23	5,81	14,25	8,89
Gefunden:	62,79	5,82	13,99	8,72

Beispiel 42

9-(3,4-Diisopropoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch von 25 g (0,105 Mol) 3,4-Diisopropoxynitrobenzol und 200 ml Äthanol wurde über 1/2 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 1,76 kg/cm² (25 psi) beobachtet (berechnet 1,9 kg/cm², 27 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 22,7 g (0,105 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 31 g eines gelben Feststoffs erhielt. Das Produkt wurde aus 150 ml Äthanol umkristallisiert und mit Äther ausgefällt. Man erhielt 24,2 g, Fp 279-281°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$:	64,70	6,37	13,13	8,31
Gefunden:	63,94	6,60	12,92	8,13

Beispiel 43

9-(3,4-Diisobutoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch von 26,3 g (0,1 Mol) Dimethallyloxynitrobenzol und 200 ml Äthanol wurde über 1/2 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde ein Druckabfall von 2,95 kg/cm² (42 psi) beobachtet (berechnet 3,02 kg/cm², 43 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Äthanolfiltrat über Nacht mit 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung

409882/1139

2427409

nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt und das Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute nach dem Trocknen im Ofen bei 100°C betrug 22 g, Fp 273-277°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{25}H_{30}N_4O_2 \cdot HCl$:	65,59	6,87	12,32	7,79
Gefunden:	65,53	6,74	12,37	7,79

Beispiel 44

9-(3,4-Dibutoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch von 26,7 g (0,1 Mol) 3,4-Dibutoxynitrobenzol und 400 ml Äthanol wurde mit Wasserstoff über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser geschüttelt. Es wurde ein Druckabfall von 1,79 kg/cm² (25,5 psi) beobachtet (berechnet 1,81 kg/cm², 25,8 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt, wobei man 34 g erhielt, Fp 242-246°C. Das Produkt wurde in 500 ml Methanol gelöst und heiß filtriert. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 300 ml verringert und dann gekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Ofen bei 110°C getrocknet. Man erhielt 22 g, Fp 252-254°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{25}H_{30}N_4O_2 \cdot HCl$:	65,99	6,87	12,32
Gefunden:	65,88	6,85	12,28

Beispiel 45

9-/3,4-Di(2-pentyloxy)anilino-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

A. o-Di(sec-amtyloxy)benzol

Ein Gemisch von 55 g (0,5 Mol) Brenzcatechin, 220 g wasserfreiem K_2CO_3 und 100 ml Dimethylformamid wurde 60 min unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurden 151 g (1,0 Mol)

409882/1139

2427409

sec-Amylbromid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch in 2000 ml Eiswasser gegossen, dann mit konz. HCl auf einen pH-Wert von 5,0 angesäuert. Die saure Lösung wurde viermal mit insgesamt 3200 ml Benzol extrahiert. Der Benzolauszug wurde mit vier mal 500 ml 10 %iger NaOH-Lösung gewaschen und anschließend mit vier mal 500 ml H₂O. Nach dem Trocknen über wasserfreiem MgSO₄ wurde die Benzollösung im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei man ein dunkelrotes Öl in einer Menge von 90 g erhielt.

B. 3,4-Di(sec-amyloxy)nitrobenzol

Zu einem Gemisch von 300 ml konz. HNO₃ und 300 ml H₂O wurden 80 g (0,32 Mol) o-Di(sec-amyloxy)benzol (Teil A) getropft, während die Temperatur auf 10°C gehalten wurde. Es wurde weitere 60 min bei 10°C gerührt und die Lösung in 2000 ml Eis gegossen. Die wäßrige Schicht wurde dekantiert und das rote Öl in Benzol gelöst, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Eine chromatographische Säule mit einer Länge von 81,5 cm (32 inch) und einem Durchmesser von 1,77 cm (3/4 inch) wurde mit 50,8 cm neutralem Aluminiumoxid beschickt. Das rohe Produkt wurde in 250 ml eines 50:50-Gemisches von CHCl₃ und CCl₄ gelöst. Nachdem die Lösung auf die Säule gebracht worden war, wurde diese einige Male mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch ausgewaschen. Die erste Fraktion wurde gesammelt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhielt 10 g eines bernsteinfarbenen Öls.

C. 9-/[3,4-Di(sec-amyloxy)nitrobenzyl]-7-methyl-1-H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 10 g (0,035 Mol) 3,4-Di(sec-amyloxy)nitrobenzol (Teil B) und 100 ml Äthanol wurde mit Wasserstoff über 1/4 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 0,49 kg/cm² (7,0 psi)

409882/1139

2427409

beobachtet (berechnet $0,63 \text{ kg/cm}^2$, $9,0 \text{ psi}$). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit $7,6 \text{ g}$ ($0,035 \text{ Mol}$) der Verbindung nach Beispiel 1 C. unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Gemisch im Vakuum zur Trockene eingeeengt worden war, wurde der gelbe Rückstand aus 100 ml Methanol umkristallisiert, wobei man 19 g erhielt. Beim weiteren Umkristallisieren aus 500 ml Nitromethan erhielt man $8,83 \text{ g}$, Fp $249-252^\circ\text{C}$.

	C	H	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{HCl}$:	67,13	7,30	11,60
Gefunden:	67,39	7,22	11,91

Beispiel 469-(2,5-Diäthoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 30 g ($0,142 \text{ Mol}$) 2,5-Diäthoxynitrobenzol und 200 ml Äthanol wurde mit Wasserstoff über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von $2,6 \text{ kg/cm}^2$ (37 psi) beobachtet (berechnet $2,5 \text{ kg/cm}^2$, $35,7 \text{ psi}$). Der Katalysator wurde abfiltriert. Nach Zugabe von $30,8 \text{ g}$ ($0,142 \text{ Mol}$) der Verbindung nach Beispiel 1 C zu dem Filtrat wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 41 g erhielt, Fp $266-268^\circ\text{C}$. Nach dem Umkristallisieren aus 800 ml Methanol erhielt man eine Ausbeute von 36 g , Fp $276-278^\circ\text{C}$ (Zers.).

Beim weiteren Umkristallisieren aus Methanol erhielt man einen Schmelzpunkt von $273-275^\circ\text{C}$.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{HCl}$:	63,23	5,81	14,05	8,89
Gefunden:	62,76	5,83	13,79	8,59

409882/1139

2427409

Beispiel 47

9-(2,5-Dimethoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydroxid-hemihydrat

Ein Gemisch von 40 g (0,184 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C., 282 g (0,184 Mol) 2,5-Dimethoxyanilin und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das Produkt wurde aus 800 ml Methanol umkristallisiert, wobei man 28 g erhielt, Fp 258-293°C. Beim zweiten Umkristallisieren aus 1000 ml Methanol erhielt man einen Schmelzpunkt von 257-260°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{18}N_4O_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$:	60,08	5,31	14,75	9,33
Gefunden:	59,67	5,45	14,80	9,44

Beispiel 48

9-(4-Chlor-4,5-dimethoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 18,5 g (0,085 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C., 16 g (0,085 Mol) 4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin und 250 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das rohe Produkt wurde aus 1000 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 21,5 g, Fp 274-277°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{17}ClN_4O_2 \cdot HCl$:	56,30	4,48	13,83	17,50
Gefunden:	55,97	4,44	13,82	17,32 17,38

409882/1139

2427409

Beispiel 499-(2-Äthoxy-5-methoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid-hydratA. 2-Nitro-4-methoxyphenol

Ein Gemisch von 168 g (0,93 Mol) 3-Nitro-p-anisidin, 130 g KOH und 1500 ml H₂O wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei die Temperatur unter 20°C gehalten wurde. Das rohe Produkt wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 279 g erhielt, Fp 74-76°C. Das Produkt wurde aus 200 ml Äthanol umkristallisiert, Ausbeute 106g, Fp 76-78°C.

B. 2-Äthoxy-5-methoxynitrobenzol

Ein Gemisch von 84,5 g (0,5 Mol) 2-Nitro-4-methoxyphenol (Teil A), 338 g K₂CO₃ und 1200 ml Dimethylformamid wurde 60 min auf dem Dampfbad erhitzt und dann 76,7 ml (108,98 g, 1,0 Mol) Äthylbromid zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren erhitzt und dann in 5 l Eiswasser gegossen. Das Produkt wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 92 g erhielt, Fp 37-39°C.

C. 9-(2-Äthoxy-5-methoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid-hydrat

Ein Gemisch von 19,72 g (0,1 Mol) 2-Äthoxy-5-methoxynitrobenzol (Teil B) und 200 ml Äthanol wurde mit Wasserstoff über 1/2 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser hydriert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 1,3 kg/cm² (18,5 psi) beobachtet (berechnet 1,41 kg/cm², 20,1 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der gelbe Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 13 g, Fp 260-270°C.

409882/1139

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{20}H_{20}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:	59,62	5,75	13,91	8,80
Gefunden:	59,40	5,49	13,72	9,07

Beispiel 50

9-(5-Methoxy-2-methoxyvanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid

A. p-Methoxyphenylacetat

Zu 1500 ml Essigsäureanhydrid wurden in einzelnen Anteilen 248 g (2,0 Mol) p-Methoxyphenol gegeben. Nach der Zugabe wurde die Lösung 3 h auf dem Dampfbad erhitzt und dann in 5 l Eiswasser gegossen. Die Lösungsmittel wurden abdestilliert, wobei man eine bernsteinfarbene Flüssigkeit in einer Menge von 273 g erhielt.

B. 4-Methoxy-3-nitrophenylacetat

Zu einem Gemisch von 270 g (1,62 Mol) p-Methoxyphenylacetat (Teil A) und 772 ml HOAc wurden 77,5 ml rauchende HNO_3 zugetropft, wobei eine Temperatur von 5 bis 10°C aufrechterhalten wurde. Es wurde weitere 60 min bei 5 bis 10°C nach der Zugabe gerührt und die Lösung dann in 6 l Eis gegossen. Das orangefarbene halbfeste Produkt wurde abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Das rohe Produkt wurde aus 1000 ml Äthanol umkristallisiert, wobei man 61 g erhielt, Fp 93-97°C.

C. 4-Methoxy-3-nitrophenol

Ein Gemisch von 61 g (0,29 Mol) 4-Methoxy-3-nitrophenylacetat (Teil B) und 34,68 g (0,87 Mol) NaOH in 500 ml H_2O wurde 2 h unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit 87 ml konz. HCl angesäuert, wobei die Temperatur unter 20°C gehalten wurde. Die saure Lösung wurde dreimal mit insgesamt 1500 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge wurden über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und

im Vakuum eingeeengt, wobei man 33 g erhielt, Fp 78-80°C.

D. 2-Nitro-4-Äthoxyanisol

Ein Gemisch von 16,9 g (0,1 Mol) 4-Methoxy-3-nitrophenol (Teil C), 68 g K_2CO_3 und 240 ml Dimethylformamid wurde 60 min unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurden 15,2 ml (21,8 g, 0,2 Mol) Äthylbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren weiter erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch in Eiswassergegossen. Der braune Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 19 g erhielt, Fp 33-36°C. Das rohe Produkt wurde aus 700 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 17 g, Fp 34-37°C.

E. 9-(5-Äthoxy-2-methoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 19 g (0,096 Mol) 2-Nitro-4-äthoxyanisol (Teil D) und 250 ml Äthanol wurde mit Wasserstoff über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser geschüttelt. Es wurde ein Druckabfall von 1,69 kg/cm² (24 psi) beobachtet (berechnet 2,02 kg/cm², 25,7 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 209 g (0,098 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde gekühlt und der Feststoff abfiltriert, mit Äther gewaschen und dann an der Luft getrocknet. Man erhielt 24 g, Fp 265-267°C. Das rohe Produkt wurde aus 800 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 18 g, Fp 278-279°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{20}H_{20}N_4O_2 \cdot HCl$:	62,41	5,50	14,56	9,21
Gefunden:	62,47	5,52	14,65	9,15

Beispiel 519-(4-Chlor-2,5-diäthoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/-
chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 24,6 g (0,1 Mol) 4-Chlor-2,5-diäthoxynitrobenzol und 250 ml Äthanol wurde mit Wasserstoff unter Anwendung von $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel als Katalysator in Wasser reduziert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von $1,69 \text{ kg/cm}^2$ (24 psi) beobachtet (berechnet $1,81 \text{ kg/cm}^2$, 25,8 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C. unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 46 g erhielt. Das Produkt wurde aus 1500 ml MeOH umkristallisiert und dann das Filtrat auf 750 ml eingeeengt und gekühlt. Das Produkt wurde filtriert, mit Äther gewaschen und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt 35 g, Fp $280-282^\circ\text{C}$.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:	58,20	5,12	12,93	16,36
	57,78	5,21	12,84	16,10

Beispiel 529-(5-Chlor-2,4-dimethoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/-
chinolin-hydrochlorid-hydrat

Ein Gemisch von 40 g (0,184 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C, 346 g (0,184 Mol) 5-Chlor-2,4-dimethoxyanilin und 500 ml Äthanol wurde unter Rühren über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel wurden abdestilliert und das rohe Produkt in 3000 ml Methanol gelöst. Das Methanolfiltrat wurde auf die Hälfte seines Volumens eingeeengt, gekühlt und filtriert. Man erhielt 13 g, Fp 400°C .

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:	53,91	4,76	13,24	16,76
Gefunden:	53,75	4,52	13,17	17,16

Beispiel 53

9-(3,4,5-Trimethoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 12,5 g (0,068 Mol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 14,8 g (0,068 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C und 250 ml Äthanol wurde unter Rühren über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, wobei man 27,5 g erhielt, Fp 287-289°C. Das Produkt wurde in 1500 ml Methanol gelöst, Aktivkohle zugegeben und filtriert. Das Methanolfiltrat wurde auf ein Volumen von 500 ml eingeeengt und gekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt 16,5 g, Fp 288-289°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{20}H_{20}N_4O_3 \cdot HCl$:	59,92	5,28	13,98	8,85
Gefunden:	60,13	5,21	13,98	8,76

Beispiel 54

7-Methyl-9-(2,4,5-trimethoxyanilino)imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Eine Lösung von 12,7 g (0,05 Mol) 2,4,5-Triäthoxynitrobenzol in 200 ml Äthanol wurde mit H_2 über 1 g 5 % Pd/C, enthaltend 50 % Wasser, geschüttelt. Es wurde ein Druckabfall von 0,91 kg/cm² (13 psi) (berechnet 0,91 kg/cm², 13 psi) in 1 h beobachtet. Der Katalysator wurde abfiltriert und 10,8 g (0,05 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C wurden zu dem Filtrat zugegeben. Diese Lösung wurde 18 h unter Rückfluß erhitzt und dann im Eisbad abgekühlt. Das kristalline Produkt wurde abfiltriert und aus 300 ml Äthanol umkristallisiert, wobei man 9,0 g gelbe Nadeln erhielt, Fp 158-170°C unter Freisetzung von Wasser (nach Trocknen bei 100°C im Vakuum).

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{26}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$:	58,78	6,43	11,92
Gefunden:	58,50	6,37	11,78

409882/1139

2427409

Beispiel 559-(p-Acetylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-
hydrochlorid

Ein Gemisch von 40 g (0,184 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C., 24,9 g (0,184 Mol) p-Aminoacetophenon und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das rohe Produkt wurde in 2500 ml Methanol gelöst, Aktivkohle zugegeben und dann filtriert. Das Methanolfiltrat wurde auf ein Volumen von 1000 ml eingeeengt und gekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt 47,5 g, Fp 333-336°C. Bei einem zweiten Umkristallisieren aus 1500 ml Methanol und anschließendem Einengen des Filtrats erhielt man 34 g, Fp 338-340°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{16}N_4O \cdot HCl$:	64,68	4,86	15,88	10,05
Gefunden:	64,34	4,60	15,77	9,86

Beispiel 569-(m-Acetylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-
hydrochlorid-hemihydrat

Ein Gemisch von 13,5 g (0,1 Mol) 3-Aminoacetophenon, 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 30 g erhielt, Fp 156-223°C. Das rohe Produkt wurde aus 1000 ml MeOH umkristallisiert und anschließend das Filtrat bis zum Trübungspunkt eingeeengt. Das Produkt wurde im Ofen bei 100°C getrocknet, wobei man 24 g erhielt, Fp 225-228°C (vollständig bei 251°C).

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{16}N_4O \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	63,07	5,01	15,49	9,80
Gefunden:	63,51	4,81	15,45	10,56

409882/1139

2427409

Beispiel 579-(p-Propionylanilino)-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/quinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 14,9 g (0,1 Mol) p-Aminopropiophenon, 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C. und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Es wurde dann im Vakuum eingeeengt, wobei man 34 g erhielt, Fp 287-289°C, vollständig bei 320°C. Das rohe Produkt wurde aus 1000 ml Methanol umkristallisiert, wobei man 27 g erhielt. Das Produkt erweichte bei 318°C und schmolz bei 328-330°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{20}H_{18}N_4O \cdot HCl$:	65,48	5,22	15,28	9,67
Gefunden:	65,55	5,35	15,32	9,33

Beispiel 589-(p-Butyrylanilino)-7-methyl-1-H-imidazo/4,5-f/quinolin-hydrochlorid-hemihydrat

Ein Gemisch von 16,3 g (0,1 Mol) 4-Aminobutyrophenon, 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C. und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der weiche gelbe Feststoff wurde in 300 ml Methanol gelöst und filtriert. Das Methanol-filtrat wurde auf ein Volumen von 50 ml eingedampft und dann gekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Ofen bei 110°C getrocknet, wobei man 24 g erhielt, Fp 209-230°C. Beim zweiten Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 22 g, Fp 205-235°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{20}N_4O \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	64,69	5,69	14,37
Gefunden:	64,94	5,59	14,79

409882/1139

Beispiel 599-(p-Anisidino)-7-methyl-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-hemihydratA. 2,4-Dinitrophenylbenzamid

Zu einer Lösung von 73,2 g (0,4 Mol) 2,4-Dinitroanilin in 400 ml Pyridin wurden unter Rühren und leichtem Erwärmen 56,2 g (0,4 Mol) Benzoylchlorid innerhalb von ca. 10 min zugegeben. Dabei stieg die Temperatur von 40 auf 50°C. Die dunkle Lösung wurde 2½ h unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sie über Nacht stehen gelassen worden war, wurde ein gelber Feststoff gesammelt, mit H₂O gewaschen bis kein Pyridingeruch mehr nachweisbar war. Diese 90 g rohes Produkt wurden aus ungefähr 2 l CH₃CN umkristallisiert, wobei man 44 g (38 %) eines gelben Produktes erhielt, Fp 201-205°C.

B. 2-Phenyl-5-aminobenzimidazol

Ein Gemisch von 44 g (0,153 Mol) 2,4-Dinitrophenylbenzamid in 800 ml Äthanol wurde zusammen mit 6 g 5 % Pd/C, enthaltend 50 % Wasser, reduziert. Die Absorption wurde nach einer Aufnahme von 27,45 kg (60,5 lbs) Wasserstoff (theoretisch 27,9 kg, 61,5 lbs) nach 2½ h abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Dampfbad unter Zugabe von ungefähr 2½ l Äthanol erwärmt. Das Gemisch wurde dann heiß filtriert und die kristallinen Nadeln wurden von dem Filtrat abgetrennt. Das Produkt wurde gesammelt, mit Äthanol und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, Fp 218-220°C. Beim Einengen des Filtrats erhielt man weiteren Feststoff. Die Feststoffanteile wurden zusammengegeben, in 250 ml Wasser suspendiert und 25 ml konz. HCl zugegeben. Das Gemisch wurde dann 1½ h auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, wobei man eine dunkle Lösung erhielt, die beim Neutralisieren mit konz. NH₄OH, Waschen mit H₂O und Trocknen bei 100°C 30 g (94 %) eines lohfarbenen Feststoffs ergab, der sich bei 235-250°C zersetzte.

C. Äthyl-3-/5-(2-phenylbenzimidazoylamino)/crotonat

Ein Gemisch von 275 g (1,32 Mol) 2-Phenyl-5-aminobenzimidazol, 171 g (1,32 Mol) Äthylacetoacetat, 200 g wasserfreiem Calciumsulfat, 13 ml Eisessig (HOAc) und 3000 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung im Vakuum eingeengt, bis ein fester Rückstand verblieb. Es wurde ein weiterer Ansatz in der gleichen Weise durchgeführt und die Produkte wurden zusammengegeben, wobei man insgesamt 861 g erhielt.

D. 7-Methyl-2-phenyl-9-imidazo/4,5-f/quinolinol

Zu 8000 ml siedendem Dowtherm^(R) wurden 430 g (1,34 Mol) Äthyl-3-/5-(2-phenylbenzimidazoylamino)/crotonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 90 min auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der kristalline Feststoff wurde in Aceton verrieben, filtriert und an der Luft getrocknet, wobei man 745 g erhielt, Fp 147-172°C. Das rohe Produkt wurde aus 3000 ml Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt nach dem Trocknen im Ofen bei 100°C 69 g, Fp 332-335°C (Zers.). Beim Verdünnen des Dimethylformamidfiltrats mit H₂O wurden weitere 188 g erhalten, Fp 197-230°C (Zers.), die aus 700 ml Dimethylformamid umkristallisiert wurden, wobei man 50 g erhielt, Fp 332-336°C (Zers.).

	C	H	N
Anal. Berechnet für C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O:	74,16	4,76	15,27
Gefunden:	73,79	4,68	15,27

E. 9-Chlor-7-methyl-2-phenylimidazo/4,5-f/quinolin

Zu einem Gemisch von 88 g (0,32 Mol) D und 293 ml (481 g, 3,2 Mol) POCl₃ wurden langsam 586 ml Dimethylformamid gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Gemisch wurde dann in 4 l Eis gegossen. Das rohe Produkt wurde durch Zugabe von 1200 ml konz. NH₄OH bis auf

2427409

einen pH-Wert von 8,0 ausgefällt. Es wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 154 g erhielt, Fp 136-250°C mit langsamer Zersetzung. Nach dem Lösen des rohen Produktes in 5 l Methanol wurde das Methanolfiltrat auf ein Volumen von 750 ml eingengt und gekühlt. Die Ausbeute nach dem Trocknen im Ofen (100°C) betrug 41 g. Nach einem erneuten Umkristallisieren aus 2000 ml MeOH und anschließendem Einengen auf die Hälfte des Volumens erhielt man 28 g.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{12}ClN_3$:	69,51	4,12	14,31	12,07
Gefunden:	69,38	4,27	14,32	12,22

F. 9-(p-Anisidino)-7-methyl-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-hemihydrat

Ein Gemisch von 17,5 g (0,06 Mol) E, 7,4 g (0,06 Mol) p-Anisidin und 250 ml Dimethylformamid wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, filtriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 23 g erhielt, Fp 215-315°C. Das rohe Produkt wurde aus 1000 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 17 g.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{24}H_{20}N_4 \cdot 0,5 H_2O$:	67,58	5,21	13,16	8,33
Gefunden:	67,40	5,53	13,21	8,00

Beispiel 60

9-(p-Anisidino)-7-äthyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

A. Äthyl-3-(5-benzimidazolylamino)-2-äthylcrotonat

Ein Gemisch von 34 g (0,208 Mol) 5-Nitrobenzimidazol und 450 ml Äthanol wurde über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde ein Druckabfall von $2,81 \text{ kg/cm}^2$ (40 psi) beobachtet (berechnet $2,93 \text{ kg/cm}^2$, 41,7 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 30 g (0,208 Mol) Äthylpropionylacetat, 100 g wasserfreiem

409882/1139

2427409

Calciumsulfat und 0,2 ml Essigsäure unter Rückfluß erhitzt. Das wasserfreie Calciumsulfat wurde abfiltriert und das Äthanol-filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das verbleibende Öl wurde aus Äthanol umkristallisiert und anschließend auf die Hälfte des Volumens eingeeengt, wobei man 38 g erhielt, Fp 161-167°C.

B. 7-Äthyl-9-imidazo/4,5-f7chinolinol

Zu 500 ml siedendem Dowtherm^(R) wurden 38 g (0,15 Mol) Äthyl-3-(5-benzimidazolylamino)-2-äthylcrotonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 60 min unter Rückfluß erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, der Feststoff abfiltriert, mit Dowtherm^(R) und Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 35 g, Fp 309-317°C. Das rohe Produkt wurde aus 200 ml Dimethylformamid mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhielt 27 g, Fp 334-335°C.

C. 9-Chlor-7-äthylimidazo/4,5-f7chinolin

Zu einem Gemisch von 27 g (0,127 Mol) 7-Äthyl-9-imidazo/4,5-f7chinolin und 116,4 ml (195 g, 1,27 Mol) POCl₃ wurden 232 ml Dimethylformamid zugetropft. Das braune Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in 1000 ml Eis gegossen. Die Lösung wurde mit 1000 ml konz. NH₄OH auf einen pH-Wert von 8 gebracht, wobei die Temperatur unter 20°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde dann filtriert, mit H₂O gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 25 g erhielt. Das rohe Produkt wurde aus 400 ml Äthanol umkristallisiert, heiß filtriert, um unlösliche Bestandteile zu entfernen, und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 13,4 g.

D. 9-(p-Anisidino)-7-äthyl-1H-imidazo/4,5-f7chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch von 13 g (0,058 Mol) 9-Chlor-7-äthylimidazo/4,5-f7-

409882/1139

chinolin (Teil C), 14,3 g (0,12 Mol) p-Anisidin und 250 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren und Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das rohe Produkt wurde in 1000 ml Äthanol gelöst. Das Äthanolfiltrat wurde auf ein Volumen von 200 ml eingeeengt und dann gekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt 13 g, Fp 307-310°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{18}N_4C.HCl$:	64,31	5,40	15,79	9,99
Gefunden:	63,92	5,46	15,48	9,56

Beispiel 61

9-(p-Anisidino)-7-phenyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

A. Äthyl-3-(5-benzimidazolylamino)cinnamat

Eine Lösung von 900 ml Äthanol und 82 g (0,5 Mol) 5-Nitro-benzimidazol mit 4 g 5 % Pd/C, 50 % H_2O als Katalysator wurde in einer Parr-Apparatur reduziert. Es wurde ein Druckabfall von 7,3 kg/cm² (104 psi) beobachtet (berechnet 7,03 kg/cm², 100 psi). Nach Beendigung der Reduktion wurde die Flasche aus der Apparatur entfernt und der Katalysator abfiltriert. Dann wurden 96 g (0,5 Mol) Äthylbenzoylacetat, 20 g wasserfreies Calciumsulfat und 0,5 ml HOAc zu dem Filtrat gegeben. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Das Filtrat wurde zu einem dunklen klebrigen Harz eingeeengt. Die Kristallbildung wurde durch Ankratzen eingeleitet. Das Produkt wurde nach dem Kühlen filtriert, mit Äthanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 55 g, Fp 188-190°C.

B. 7-Phenyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-9-ol

In einen 1000 ml-3-Halskolben, der mit einem Thermometer versehen und mit einem Heizmantel geheizt wurde, wurden 300 ml Dowtherm^(R) zum Sieden erhitzt und dann 30 g A. zugegeben. Die Lösung wurde 10 min zum Sieden erhitzt. Der Heizmantel wurde

entfernt und der Kolben abgekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit frischem Dowtherm^(R) und Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 10 g, Fp >300°C. Es wurden vier weitere Ansätze durchgeführt. Beim Zusammengeben der Produkte aus allen fünf Ansätzen erhielt man eine Menge von 58 g. Diese Menge wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt 43 g, Fp 318-320°C.

C. 9-Chlor-7-phenylimidazo[4,5-f]chinolin

Zu einem Gemisch von 121 g (0,46 Mol) und 424 ml (712 g, 4,6 Mol) POCl₃ wurden innerhalb von 3 h 848 ml Dimethylformamid zugetropft. Das gelbe Gemisch wurde über Nacht gerührt und dann in 5 l Eis gegossen. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem H₂O gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 161 g erhielt. Nach dem Verreiben in 500 ml 2n NaOH-Lösung wurde das Produkt filtriert, mit H₂O gewaschen und im Ofen bei 100°C getrocknet, wobei man 118 g erhielt, Fp 229-400°C unter langsamer Zersetzung.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ :	68,70	3,60	15,02	12,68
Gefunden:	69,04	3,63	15,07	12,59

D. 9-(p-Anisidino)-7-phenyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 27,98 g (0,1 Mol) C , 12,3 g (0,1 Mol) p-Anisidin und 200 ml Dimethylformamid wurde über Nacht unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, filtriert und an der Luft getrocknet, wobei man 49 g erhielt. Das rohe Produkt wurde aus 1000 ml Äthanol mit Aktivkohle umkristallisiert, dann auf die Hälfte seines Volumens eingeeengt und gekühlt. Bei einem zweiten Umkristallisieren aus 250 ml Dimethylformamid erhielt man 19 g. Das Produkt wurde dann in heißem Wasser gerührt, filtriert und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt 17 g.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{18}N_4O \cdot HCl$:	68,57	4,75	13,91	8,60
Gefunden:	68,81	4,72	13,97	7,24

Beispiel 62

9-(p-Anisidino)-2,7-dimethyl-1H-imidazo/4,5-f/quinolin- hydrochlorid

A. Äthyl-3-/5-(2-methylbenzimidazolyl)amino/7crotonat

Zu einem Gemisch von 90 g (0,40 Mol) 5-Amino-2-methylbenzimidazol-hydrochlorid in 1500 ml MeOH und 50 ml H_2O wurden 150 g $NaHCO_3$ in einzelnen Anteilen zugegeben. Das Gemisch wurde 60 min unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde auf dem Dampfbad erhitzt, bis das MeOH abgedampft war und dann abgekühlt und filtriert, um Feststoffe (hauptsächlich NaCl) zu entfernen. Nach Zugabe von Äthanol zu dem Filtrat wurde das Gemisch erneut auf dem Dampfbad erhitzt und auf ein kleines Volumen eingeeengt, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zu einem dunklen glasartigen Feststoff eingedampft. Nach Zugabe von 300 ml Benzol, 200 ml Äthanol, 65 g (0,5 Mol) Äthylacetoacetat und etwas wasserfreiem Calciumsulfat wurde das Gemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das rohe Produkt wurde in 200 ml Äthanol gelöst und mit 300 ml Wasser ausgefällt. Man erhielt 54 g weiße Nadeln, Fp 140-144°C.

B. 2,7-Dimethyl-1H-imidazo/4,5-f/quinolin-9-ol

Zu 1500 ml siedendem Dowtherm^(R) wurden 105 g (0,406 Mol) Äthyl-3-/5-(2-methylbenzimidazolyl)amino/7crotonat in einzelnen Anteilen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der braune Feststoff wurde abfiltriert, mit Dowtherm^(R) und Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 70 g, Fp > 400°C. Das rohe Produkt wurde aus 2500 ml Dimethylformamid umkristallisiert. Dabei erhielt man 37,5 g, Fp > 400°C.

C. 9-Chlor-2,7-dimethylimidazo[4,5-f]chinolin

Zu einem Gemisch von 31 g (0,146 Mol) 2,7-Dimethyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-9-ol und 1336 ml (223 g, 1455 Mol) POCl₃ wurden 267,2 ml Dimethylformamid zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in 1000 ml Eis gegossen. Die Lösung wurde mit konz. NH₄OH auf einen pH-Wert von 8 gebracht, wobei die Temperatur unter 20°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde dann filtriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das rohe Produkt wurde aus 2000 ml MeOH umkristallisiert und im Vakuum eingedampft, wobei man 338 g erhielt, Fp 314-330°C.

D. 9-(p-Anisidino)-2,7-dimethyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch von 18,5 g (0,08 Mol) 9-Chlor-2,7-dimethyl-imidazo[4,5-f]chinolin, 9,85 g (0,08 Mol) p-Anisidin und 300 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, wobei man 27 g erhielt, Fp 307-311°C. Beim Umkristallisieren aus 300 ml Methanol erhielt man 13 g, Fp 317-318°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O.HCl:	64,31	5,40	15,79	9,99
Gefunden:	64,46	5,47	15,77	9,92

Beispiel 63

9-(p-Anisidino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-2-onhydrochlorid

A. 5(oder 6)-Nitro-2-benzimidazolinon

Eine Lösung von 153 g (1,0 Mol) 4-Nitro-o-phenylendiamin und 70 g (1,2 Mol) Harnstoff in 1 l Dimethylformamid wurde vorsichtig zum Sieden erhitzt. In der Nähe des Siedepunktes begann die Entwicklung von Ammoniak. Die Lösung wurde 3³/₄ h unter Rückfluß erhitzt, wobei der Kühler durch sublimierten Harnstoff

409882/1439

verstopft wurde. Es wurde Aktivkohle zugegeben, die Lösung 5 min zum Sieden erhitzt und filtriert. Es wurden 2 l heißes Wasser unter Rühren zugegeben. Nach dem Abkühlen in Eis wurde das braune kristalline Produkt abfiltriert, mit kaltem Wasser und dann mit 1n HCl gewaschen, bis die Waschflüssigkeiten farblos waren und dann erneut mit Wasser und im Ofen bei 60°C getrocknet. Man erhielt 169 g (95 %), Fp 315-322°C.

B. Äthyl-3-(2-oxobenzimidazolyl)crotonat

Ein Gemisch von 90 g (0,5 Mol) A. und 1000 ml Äthanol wurde über 1 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde ein Druckabfall von 6,6 kg/cm² (94 psi) beobachtet (berechnet 7,6 kg/cm², 100,5 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 65 g (0,5 Mol) Äthylacetoacetat, 150 g wasserfreiem Calciumsulfat und 0,5 ml Essigsäure unter Rückfluß erhitzt. Das Calciumsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft, wobei man 92 g erhielt. Das rohe Produkt wurde in 4000 ml MeOH verrieben, heiß filtriert und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt 32 g eines Produktes, das bei 264°C dunkel wurde und bei >400°C schmolz.

C. 9-Hydroxy-7-methylimidazo[4,5-f]chinolin-2-on-hydrat

Zu 500 ml siedendem Dowtherm^(R) wurden 27 g (0,104 Mol) Äthyl-3-(2-oxobenzimidazolyl)crotonat in einzelnen Anteilen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 60 min auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Dowtherm^(R) und Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Das rohe Produkt wurde mit heißem Dimethylformamid verrieben und anschließend mit heißem Wasser, wobei man 19 g erhielt, Fp >400°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ ·H ₂ O:	56,65	4,75	18,02
Gefunden:	56,53	4,54	17,59

409882/1139

2427409

D. 9-Chlor-7-methylimidazo/4,5-f/quinolin-2-on-tetartohydrat

Zu einem Gemisch von 88 g (0,378 Mol) C und 347 ml (5,79 g, 3,78 Mol) POCl_3 wurden 694 ml Dimethylformamid gegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt und das Gemisch dann in 3000 ml Eis gegossen. Das entstehende Gemisch wurde mit 28 %igem NH_4OH auf einen pH-Wert von 6 gebracht, wobei die Temperatur unter 20°C gehalten wurde. Der braune Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Ofen bei 110°C getrocknet. Man erhielt 338 g, $\text{Fp} < 400^\circ\text{C}$. Das rohe Produkt wurde aus 6000 ml Dimethylformamid mit Aktivkohle umkristallisiert. Die Dimethylformamidkonzentrate wurden im Vakuum bis nahe zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Äthanol verrieben. Man erhielt 73 g, $\text{Fp} < 400^\circ\text{C}$.

E. 9-(p-Anisidino)-7-methylimidazo/4,5-f/quinolin-2-on-hydrochlorid

Ein Gemisch von 23,8 g (0,1 Mol) 9-Chlor-7-methylimidazo/4,5-f/quinolin-2-on-tetartohydrat, 12,3 g (0,1 Mol) p-Anisidin und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde gelöst in 2500 ml MeOH und dann filtriert. Das Methanolfiltrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Äther verrieben. Beim Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 10 g, $\text{Fp} 275-400^\circ\text{C}$.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:	60,59	4,80	15,70
Gefunden:	60,68	4,92	15,42

Beispiel 649-[(p-Methoxybenzyl)amino]-7-methyl-1H-imidazo/4,5-f/quinolin-hydrochlorid-hydrat

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1 C (22 g, 0,1 Mol) und p-Methoxy-benzylamin (14 g, 0,1 Mol) in 200 ml

409882/1139

Dimethylformamid wurde 6 h unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Von der Reaktionslösung wurde im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 35 g (98 %) eines blaßgelben Feststoffes. Es wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert, Fp 250-255°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{18}N_4O \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:	61,95	5,61	15,21
Gefunden:	61,70	5,83	15,38

Beispiel 65

9-Cyclohexylamino-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Eine Lösung von 22 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C und 10 g (0,1 Mol) Cyclohexylamin in 200 ml Dimethylformamid wurde 18 h unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das kristalline Produkt, das sich beim Abkühlen ausschied, wurde abfiltriert, mit etwas kaltem Dimethylformamid und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 17 g erhielt. Beim Umkristallisieren aus 300 ml Äthanol und 300 ml Äther erhielt man eine analytisch reine Probe weißer Nadeln, Fp 174-178°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{20}N_4 \cdot HCl \cdot H_2O$:	60,97	6,92	16,73
Gefunden:	60,54	7,08	16,73

Beispiel 66

9-(p-Phenylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

Ein 500 ml-3Halserundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit der Verbindung nach Beispiel 1 C (21,7 g, 0,1 Mol), 4-Biphenylamin (16,9 g, 0,1 Mol) und 300 ml Äthanol beschickt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingeengt, der Rückstand gesammelt und getrocknet. Man erhielt 47,9 g (124 %) lohfarbene

Kristalle, Fp 338-355°C. Ein Anteil (37 g) des rohen Produktes wurde in 800 ml Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Es wurde Äther zugegeben, bis das Filtrat trüb wurde und dann gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 19,6 g gelber Kristalle, Fp 335-352°C (Zers.). Es wurde aus Methanol umkristallisiert, Fp 343-357°C (Zers.).

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{18}N_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:	70,58	5,02	14,32
Gefunden:	70,61	5,00	14,29

Beispiel 67

9-(4-Methyl-3-nitroanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 10,85 g (0,05 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C., 7,6 g (0,05 Mol) 4-Methyl-3-nitroanilin und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, wobei man 38 g rohes Produkt erhielt. Dieses wurde in 6000 ml Methanol gelöst und heiß filtriert. Das Methanolfiltrat wurde im Vakuum eingedampft. Man erhielt 27 g, Fp 344-345°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{15}N_5O_2 \cdot HCl$:	58,46	4,36	18,94
Gefunden:	57,98	4,46	18,60

Beispiel 68

9-(4-Chlor-2-methylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Eine Lösung von 22 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C und 14 g (0,1 Mol) 4-Chlor-2-methylanilin in 200 ml Dimethylformamid wurde 17 h unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das kristalline Produkt, das sich beim Abkühlen ausschied, wurde abfiltriert, mit kaltem Dimethylformamid und dann mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 22 g eines

2427409

strohfarbenen Produktes. Beim Umkristallisieren aus 550 ml Äthanol erhielt man 14 g, Fp 199-206°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{15}ClN_4 \cdot HCl$:	60,17	4,49	15,60
Gefunden:	59,82	4,46	15,53

Beispiel 69

9-(3-Chlor-4-äthylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

A. Herstellung von 3-Chlor-4-äthylanilin.

Eine 500 ml-Reduktionsflasche wurde beschickt mit 3-Chlor-4-äthylnitrobenzol (41 g, 0,222 Mol) und Dimethylformamid (200 ml). Das Gemisch wurde über 1 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff hydriert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 3,72 kg/cm² (53 psi) beobachtet (berechnet 4,05 kg/cm², 57,6 psi). Der Katalysator wurde von dem warmen Gemisch abfiltriert und das Filtrat direkt weiterverwendet.

B. Herstellung der Titelverbindung

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit dem Filtrat A der Verbindung nach Beispiel 1 C (44,3 g, 0,204 Mol) und weiteren 100 ml Dimethylformamid beschickt und das Gemisch über Nacht unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wurde gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Äther (ca. 300 ml) gewaschen. Der Anteil 1 wurde bei 60°C getrocknet, wobei man 46,8 g strohgelbe Kristalle erhielt, Fp 258-272°C. Das Ätherfiltrat wurde bis nahe zur Trockene eingedampft und gekühlt. Der Anteil 2 wurde gesammelt und getrocknet, wobei man 7,2 g lohfarbene Kristalle erhielt, Fp 256-270°C. Das Reaktionsfiltrat wurde auf ungefähr 200 ml eingeeengt, mit Äther (100 ml) verdünnt und gekühlt. Der Anteil 3 wurde gesammelt und getrocknet. Man erhielt 6,8 g lohfarbene Kristalle, Fp 120 bis 130°C. Das rohe

409882/1139

2427409

Produkt (Anteile 1, 2 und 3) wurde in Isopropanol (ca. 2800 ml) gelöst und heiß filtriert. Das Filtrat wurde gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet, wobei man 25,3 g hellgelber Kristalle erhielt, Fp 283-287°C. Das Filtrat wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers auf 1400 ml eingeeengt und gekühlt. Die Kristalle wurden gesammelt und getrocknet. Man erhielt 8,9 g hellgelbe Kristalle, Fp 282-287°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{19}H_{17}ClN_4 \cdot HCl$:	61,13	4,86	15,01
Gefunden:	61,06	4,88	14,98

Beispiel 70

9-(3-Chlor-4-n-butylanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid-hemihydrat

A. Herstellung von 3-Chlor-4-n-butylanilin

Eine 500 ml-Reduktionsflasche wurde beschickt mit 2-Chlor-4-nitro-n-butylbenzol (24 g, 0,113 Mol) und Dimethylformamid (200 ml). Das Gemisch wurde über 1 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff filtriert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 1,76 kg/cm² (25 psi) beobachtet (berechnet 2,15 kg/cm², 30,6 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und eine kleine Menge des Filtrats mit 25 ml Wasser verdünnt und in einen Scheidetrichter gegeben. Das Öl wurde mit Benzol extrahiert und die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Salz wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Das Anilin wurde durch das IR-Spektrum identifiziert.

B. Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde mit dem Rest des Filtrats von A. und der Verbindung nach Beispiel 1 C. (20,9 g, 0,0962 Mol) und weiteren 100 ml Dimethylformamid beschickt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren auf 110°C erhitzt. Die Lösung wurde

409882/1139

gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 23 g weißliche Kristalle, Fp 260 bis 268°C. Das Filtrat wurde auf 150 ml mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingedampft und gekühlt. Anteil 2 wurde gesammelt und getrocknet. Man erhielt 3,9 g hellgelbe Kristalle, Fp 238-251°C. Beide Anteile wurden in Isopropanol (600 ml) gelöst und heiß filtriert. Das Filtrat wurde gekühlt und die Kristalle wurden gesammelt und bei 60°C getrocknet, wobei man 13,2 g hellgelbe Kristalle erhielt, Fp 273-276°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{21}H_{21}ClN_4 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$:	61,46	5,65	13,66
Gefunden:	61,43	5,34	13,55

Beispiel 71

9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid

Ein Gemisch von 14,5 g (0,1 Mol) 3-Chlor-4-fluoranilin, 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann gekühlt, filtriert und das Produkt mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 25 g erhielt. Das rohe Produkt wurde umkristallisiert aus 1500 ml MeOH, wobei man 17 g erhielt.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{17}H_{12}ClFN_4 \cdot HCl$:	56,21	3,61	15,40
Gefunden:	56,76	3,50	15,20

Beispiel 72

9-(3-Chlor-4-(1-pyrrolidinyl)anilin)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolinhydrochlorid-hemihydrat

A. Herstellung von 3-Chlor-4-(1-pyrrolidinyl)nitrobenzol

Ein Gemisch von 3,4-Dichlornitrobenzol (38,4 g, 0,2 Mol) und Pyrrolidin (28,4 g, 0,4 Mol) wurde in einer mit Glas ausgekleide-

2427409

ten 250 ml-Druckflasche 9 h auf 100 bis 115°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in einem Mörser mit ca. 250 ml Wasser verrieben und filtriert. Der dunkle, bräunlichgelbe Feststoff wurde in Äthanol (450 ml) gelöst und heiß filtriert. Das Filtrat wurde gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 36 g (79,7 %) dunkelgelbe Kristalle, Fp 87-92°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{10}H_{11}ClN_2O_2$:	52,99	4,89	12,36
Gefunden:	52,92	4,93	12,66

B. Herstellung von 3-Chlor-4-(1-pyrrolidiny)anilin

Eine 500 ml-Reduktionsflasche wurde mit 3-Chlor-4-(1-pyrrolidiny)nitrobenzol (35 g, 0,155 Mol) und Äthanol (200 ml) beschickt. Das Gemisch wurde über ½ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser geschüttelt. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 2,6 kg/cm² (37 psi) beobachtet (berechnet 2,8 kg/cm², 39,9 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt, wobei man 20 g einer dunkelbraunen Flüssigkeit erhielt, die in Teil C. weiterverwendet wurde.

C. Herstellung der Titelverbindung

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde beschickt mit 3-Chlor-4-(1-pyrrolidiny)anilin (20 g, 0,102 Mol), der Verbindung nach Beispiel 1 C (22,2 g, 0,102 Mol) und Äthanol (350 ml) und das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde gesammelt und teilweise bei 100°C getrocknet. Eine kleine Probe (2,0 g) wurde in Methanol (100 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Es wurde Äther (400 ml) zugegeben, bis das Filtrat trüb blieb und dann gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 1,0 g, Fp 331-332°C. Es wurde umkristallisiert, Fp 318-320°C.

409882/1139

2427409
C H N

Anal. Berechnet für $C_{21}H_{20}ClN_5 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$: 59,58 5,24 16,54
Gefunden: 59,51 5,16 16,66

Beispiel 73

9-(p-Phenylazoanilin)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin- hydrochlorid

Eine Lösung von 11,7 g (0,05 Mol) p-Phenylazoanilin-hydrochlorid in 500 ml Äthanol wurde mit 28 %igem NH_4OH auf einen pH-Wert von 7,0 gebracht. Nach Zugabe von 11 g (0,05 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C wurde das Gemisch über Nacht am Rückfluß erhitzt. Es wurde gekühlt, filtriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 22 g erhielt. Das rohe Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 17 g.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{18}N_6 \cdot HCl$:	66,58	4,62	20,26
Gefunden:	66,53	4,64	20,34

Beispiel 74

9-(4-Chlor-2-methoxyanilin)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]- chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 15,76 g (0,1 Mol) 4-Chlor-2-anisidin, 21,7 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C. und 500 ml Äthanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, filtriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 29 g erhielt. Es wurde nochmals aus 500 ml Dimethylformamid umkristallisiert, wobei heiß filtriert wurde. Man erhielt 20 g einer Substanz, die bei $285^{\circ}C$ dunkel wurde und bei 295 bis $297^{\circ}C$ schmolz.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{18}H_{15}ClN_4O \cdot HCl$:	57,61	4,30	14,93
Gefunden:	57,33	4,28	14,82

Beispiel 759-(3,4-Methylenedioxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 10 g (0,06 Mol) 3,4-Methylenedioxy-nitrobenzol und 200 ml Äthanol wurde mit Wasserstoff über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser hydriert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 0,81 kg/cm² (11,5 psi) beobachtet (berechnet 1,09 kg/cm², 15,5 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 13 g (0,06 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf ein Volumen von 200 ml eingeeengt, dann gekühlt, filtriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 20 g erhielt. Das rohe Produkt wurde in 1500 ml Methanol gelöst, Aktivkohle zugegeben und dann filtriert. Das Methanolfiltrat wurde auf ein Volumen von 300 ml eingeeengt, dann gekühlt, filtriert und im Ofen getrocknet, wobei man 15 g erhielt, Fp 357-400°C unter langsamer Zersetzung.

	C	H	N
Anal. Berechnet für C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ .HCl:	60,93	4,26	15,79
Gefunden:	60,65	4,25	15,78

Beispiel 769-(3,4-Dipentoxyanilin)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

10 g (0,033 Mol) 3,4-Dipentoxyanilin-hydrochlorid wurden in 500 ml Äthanol gelöst und dann mit 28 %igem NH₄OH neutralisiert. Nach Zugabe von 7,2 g (0,033 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C wurde das Gemisch unter Rühren über Nacht am Rückfluß erhitzt. Beim Einengen im Vakuum erhielt man 17 g. Das rohe Produkt wurde aus 300 ml MeOH umkristallisiert. Man erhielt 16 g, Fp 236-238°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₂ .HCl.½ H ₂ O:	66,51	7,34	11,60
Gefunden:	66,63	7,24	11,57

409882/1139

2427409

Beispiel 779-(3,4-Diisoamyloxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid-tetartohydratA. 3,4-Diisoamyloxynitrobenzol

Zu einem Gemisch von 300 ml konz. HNO_3 und 300 ml H_2O wurden 90 g (0,36 Mol) o-Diisoamyloxybenzol zugetropft, wobei die Temperatur auf 19 bis 21°C gehalten wurde. Es wurde weitere 60 min bei 19 bis 21°C gerührt und die Lösung dann in 3 l Eis gegossen. Das rohe Produkt wurde abfiltriert, mit kaltem H_2O gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 90 g erhielt. Es wurde aus 300 ml MeOH umkristallisiert, wobei man 25,5 g erhielt. Eine chromatographische Säule mit einer Länge von 81,3 cm (32 inch) und einem Durchmesser von 1,9 cm ($3/4$ inch) wurde mit 50,8 cm (20 inch) neutralem Aluminiumoxid gepackt. Die 25 g des rohen Produktes wurden in 250 ml eines 50:50-Gemisches CHCl_3 und CCl_4 gelöst. Nachdem das Gemisch auf die Säule gegeben worden war, wurde diese einige Male mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch ausgewaschen. Die erste Fraktion, die eine sehr hellgelbe Farbe besaß, wurde gesammelt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhielt 15 g, Fp 44-47°C.

B. 9-(3,4-Diisoamyloxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f]-chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

Ein Gemisch von 15 g (0,05 Mol) 3,4-Diisoamylnitrobenzol und 100 ml Äthanol wurde über $1/4$ Teelöffel Raney-Nickel als Katalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 0,95 kg/cm^2 (13,5 psi) beobachtet (berechnet 0,91 kg/cm^2 , 12,9 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat über Nacht mit 11 g (0,05 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, filtriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 25 g erhielt, Fp 258-261°C. Das rohe

409882/1139

2427409

Produkt wurde aus 250 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 15 g, Fp 265-266°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{27}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$:	66,51	7,34	11,49
Gefunden:	66,46	7,31	11,69

Beispiel 789-(4-Chlor-2,5-dibutoxyanilino)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f7-chinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 30 g (0,1 Mol) 4-Chlor-2,6-dibutoxy-1-nitrobenzol und 250 ml Äthanol wurde über $\frac{1}{2}$ Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde ein Druckabfall von $1,55 \text{ kg/cm}^2$ (22 psi) beobachtet (berechnet $1,81 \text{ kg/cm}^2$, 25,8 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Äthanolfiltrat über Nacht mit 22 g (0,1 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1 C unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 63 g erhielt. Das rohe Produkt wurde aus 300 ml MeOH umkristallisiert. Man erhielt 40 g, Fp 241-243°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{25}H_{29}ClN_4O_2 \cdot HCl$:	61,35	6,18	11,45
Gefunden:	61,32	6,12	11,51

Beispiel 799-(p-2-Diäthylaminoäthoxy)anilino-7-methyl-1H-imidazo[4,5-f7-chinolin-trihydrochlorid-monohydratA. 2-Diäthylaminoäthyl-p-nitrophenyl-äther-hydrochlorid

Zu 118 g (0,74 Mol) Natrium-p-nitrophenylat in 750 ml Dimethylformamid wurden 100 g (0,74 Mol) 2-Diäthylaminiäthylchlorid zugegeben und das Gemisch auf dem Dampfbad unter Rühren 3 h erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit 500 ml wasserfreiem Äther verdünnt und mit einer ätherischen Chlorwasserstofflösung, pH 3, behandelt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen, wobei man einen weißen Feststoff erhielt,

409882/1139

2427409

Fp 163-165°C (Korr.), Ausbeute 171 g (98 %).

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{12}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$:	52,45	6,97	10,20
Gefunden:	52,29	7,00	10,38

B. 2-Diäthylaminoäthyl-o-aminophenyl-äther-dihydrochlorid

Ein Gemisch von 168 g (0,7 Mol) A. und 30 g 5 % Palladium auf Kohle (50 % Feuchtigkeit) in 1 l Äthanol wurde in einer Parr-Apparatur in einer 2 l-Flasche hydriert. In 2 h wurde die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen und der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde mit einer ätherischen Chlorwasserstofflösung, pH 3, behandelt. Das Gemisch wurde gekühlt und das Produkt als blaßgelbe Nadeln gesammelt, Fp 206-208°C, Ausbeute 147 g (86 %). Beim Umkristallisieren aus Äthanol stieg der Schmelzpunkt auf 210-211°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{12}H_{20}N_2O_2 \cdot 0.2 HCl$:	51,25	7,89	9,96
Gefunden:	51,09	8,09	9,62

C. 9-/p-(2-Diäthylaminoäthoxy)anilino/7-7-methyl-1H-imidazo-
[4,5-f]chinolin-trihydrochlorid-monohydrat

Ein Gemisch der Verbindung nach Beispiel 1 C (22 g, 0,1 Mol) und der freien Base B (42 g, 0,2 Mol) in 200 ml Dimethylformamid wurde unter Rühren 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei man einen Teer erhielt. Der Teer wurde zweimal aus äthanolischer HCl/Äther umkristallisiert. Man erhielt 33 g (64 %), Fp 206°C.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für $C_{23}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.3 HCl \cdot H_2O$:	53,44	6,24	13,55	20,58
	53,38	6,30	13,55	21,73

Beispiel 809-(p-n-Butylanilino)-7-phenyl-1H-imidazo/4,5-f/7chinolin-hydrochlorid

Ein 500 ml-3-Halsrundkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurde beschickt mit der Verbindung nach Beispiel 61 C (13,95 g, 0,05 Mol) p-n-Butylanilin (7,45 g, 0,05 Mol) und Dimethylformamid (300 ml). Das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren auf 100°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur Trockene eingengt und der Rückstand gesammelt und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 19,9 g (93 %) dunkelbraune Kristalle, Fp 305-330°C. Eine kleine Probe (2,0 g) wurde in Methanol (50 ml) gelöst und heiß filtriert. Es wurde Äther (ca. 250 ml) zugegeben, bis die Lösung trüb wurde und dann gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und über Nacht bei 100°C getrocknet. Man erhielt 1,0 g weiße Kristalle, Fp 318-325°C. Beim Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 324-326°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für $C_{26}H_{24}N_4 \cdot HCl$:	72,80	5,87	13,06
Gefunden:	72,53	5,84	13,07

Beispiel 819-(p-Anisidino)-1H-imidazo/4,5-f/7chinolin-hydrochlorid-tetartohydratA. Äthyl-9-hydroxy-1H-imidazo/4,5-f/7chinolin-9-carboxylat

82 g (0,5 Mol) 5-Nitrobenzimidazol in 1 l Äthanol wurden über 5 g 5 % Palladium auf Kohle als Katalysator, enthaltend 50 % Wasser, reduziert. Die Reduktion war beendet nach einem Druckabfall von 6,8 kg/cm² (97 psi) (97 %) in 75 min. Der Katalysator wurde abfiltriert. Es wurden 108 g (0,5 Mol) Diäthoxymethylenmalonat zu dem Filtrat gegeben und die Lösung in einem offenen Kolben zum Sieden erhitzt, bis ungefähr die Hälfte des

409882/1139

2427409

Lösungsmittels abgedampft war (2 h). Das Produkt verfestigte sich zu einem festen Kuchen beim Abkühlen. Es wurde Äthanol, das etwas Wasser enthielt, zugegeben, um den Kuchen aufzubrechen, und das Produkt wurde filtriert, mit kaltem Äthanol/H₂O (3:1) gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 125 g (83 %). Ein Anteil von 50 g dieses Anils wurde zu 500 ml siedendem Dowtherm^(R) innerhalb von 3 bis 4 min zugegeben und weitere 4 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Produkt abfiltriert, mit Dowtherm^(R) und anschließend mit Benzol gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 44 g rohes Produkt. Beim Extrahieren dieser Substanz mit 500 ml siedendem Äthanol erhielt man 22 g, Fp 315-316°C.

B. 9-Hydroxyimidazo[4,5-f]chinolin-8-carboxylischer Essig

Ein Gemisch von 356 g (1,384 Mol) A und 3000 ml 2n NaOH wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde 1 h mit Aktivkohle gerührt, filtriert und mit 509 ml konz. HCl angesäuert. Das rohe Produkt wurde abfiltriert, mit H₂O und dann mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 380 g, Fp 304-308°C.

Nach dem Lösen von 40 g des rohen Produktes in 3000 ml Dimethylformamid und Zugabe von Aktivkohle wurde filtriert und das Filtrat mit 3000 ml H₂O verdünnt. Es wurde dann filtriert, mit Aceton gewaschen und im Ofen bei 100°C getrocknet, wobei man 35,5 g erhielt. Bei einem weiteren Umkristallisieren aus 3000 ml Dimethylformamid mit Aktivkohle und Einengen des Filtrats auf ein Volumen von 500 ml erhielt man 29 g, Fp 358-360°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₃ :	57,64	3,08	18,34
Gefunden:	57,65	3,05	18,12

409882/1139

2427409

C. 9-Imidazo/4,5-f⁷chinolinol

Ein Gemisch von 254 g (1,108 Mol) B. und 1400 ml Chinaldin wurde 9 h unter Rückfluß erhitzt, wobei Stickstoff durch das Gemisch geleitet wurde. Der braune Feststoff wurde abfiltriert, mit Benzol gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 183 g erhielt. Er wurde dann in 3000 ml Wasser suspendiert und 150 ml konz. HCl bis zu einem pH-Wert von 2,5 zugegeben. Nach 16 min langem Rühren wurde die Lösung filtriert. Das Filtrat wurde auf 20°C abgekühlt und konz. NH₄OH bis zu einem pH-Wert von 8 bis 9 zugegeben. Der braune Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Ofen bei 100°C getrocknet. Man erhielt 182 g, Fp 366-368°C.

	C	H	N
Anal. Berechnet für C ₁₀ H ₇ N ₃ O:	64,86	3,81	22,69
Gefunden:	64,88	3,82	22,69

D. 9-Chlorimidazo/4,5-f⁷chinolin

Zu einem Gemisch von 150 g (0,813 Mol) C. und 743 ml (1244 g, 8,13 Mol) POCl₃ wurden innerhalb von 5 h 1486 ml Dimethylformamid zugetropft. Das braune Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann langsam in 5 l Eis gegossen. Die Lösung wurde mit 2800 ml konz. NH₄OH auf einen pH-Wert von 8 gebracht. Es wurde filtriert, das Produkt mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 304 g erhielt. Das rohe Produkt wurde in 16 l Methanol gelöst und heiß filtriert, um unlösliche Bestandteile zu entfernen und das MeOH-Filtrat im Vakuum eingedampft, wobei man 141 g erhielt. Es wurde ein zweites Mal aus 4000 ml MeOH mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhielt 82,5 g.

	C	H	N	Cl
Anal. Berechnet für C ₁₀ H ₅ ClN ₃ :	59,27	2,49	20,74	17,50
Gefunden:	58,99	2,99	20,69	17,09

409882/1139

2427409

E. 9-(p-Anisidino)-1H-imidazo[4,5-f]chinolin-hydrochlorid-tetartohydrat

Ein Gemisch von 20,3 g (0,1 Mol) D., 12,3 g (0,1 Mol p-Anisidin und 250 ml Äthanol wurde unter Rühren 10 h am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde gekühlt, der Feststoff abfiltriert, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Das rohe Produkt wurde aus 4000 ml Äthanol mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhielt 19g.

Anal. Berechnet für $C_{17}H_{14}N_4O \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$: 61,63 4,72 16,91 10,70
 Gefunden: 61,38 5,08 16,91 10,91

Die anthelmintische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde nach einem Verfahren bestimmt, das die künstliche Infektion von Mäusen mit *Hymenolepis nana* umfaßt. Eine Verbindung der Formel (1) wurde einer Gruppe von Mäusen injiziert, während eine andere Gruppe als Vergleich diente. Am Ende der Behandlungszeit wurden alle Tiere getötet, autopsiert und die Anzahl der Würmer in jedem Tier gezählt. Die Anzahl der Würmer in der behandelten Gruppe verglichen mit der Anzahl der Würmer in der nichtbehandelten Gruppe gibt die prozentuale Clearance (Befreiung) an, die durch die Verbindungen erreicht wird. Die Ergebnisse für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind folgendermaßen angegeben: Verbindung nach Beispiel (Dosis per os in mg/kg, Körpergewicht p.d. 3 Tage lang (% Clearance): 1 (100) (41); 2 (200) (72); 3 (300) (100); 4 (300) (98); 5 (300) (100); 6 (50) (90); 7 (300) (100); 8 (100) (100), 9 (100) (100); 10 (100) (64); 11 (300) (100); 12 (100) (100); 13 (50) (53); 14 (100) (65); 15 (100) (61); 16 (100) (84); 17 (100) (100); 18 (100) (75); 19 (100) (71); 20 (50) (62); 21 (300) (80); 22 (50) (87); 23 (100) (100); 24 (300) (100); 25 (300) (100); 26 (25) (77); 27 (300) (84); 28 (100) (64); 29 (100) (100); 30 (100) (66); 31 (100) (100); 32 (300) (100); 33 (100) (73);

409882/1139

2427409

34 (100) (100); 35 (50) (62); 36 (100) (81); 37 (300) (93);
38 (100) (100); 39 (50) (90); 40 (100) (73); 41 (50) (84);
42 (50) (94); 43 (25) (77); 44 (50) (95); 45 (50) (100);
46 (50) (100); 47 (100) (100); 48 (100) (72); 49 (100) (100);
50 (100) (100); 51 (50) (100); 52 (100) (85); 53 (100) (70);
54 (100) (89); 55 (50) (100); 56 (100) (96); 57 (300) (100);
58 (300) (100); 59 (100) (94); 60 (300) (100); 61 (100) (66);
62 (300) (100); 63 (100) (66); 64 (300) (60); 65 (300) (81);
66 (50) (84); 67 (300) (83); 68 (100) (100); 69 (50) (93);
70 (50) (100); 71 (100) (82); 72 (100) (100); 73 (100) (100);
74 (300) (100); 75 (300) (100); 76 (300) (100); 77 (50) (100);
78 (50) (84); 79 (300) (100); 80 (300) (69) und 81 (100) (100).

Patentansprüche

62XXI

409882/1139

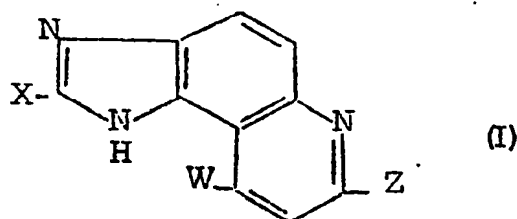
69

2427409

1A-44 452

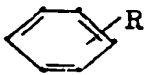
P a t e n t a n s p r ü c h e

9-(substituierte Amino)imidazo [4,5-f] chinoline
 der allgemeinen Formel



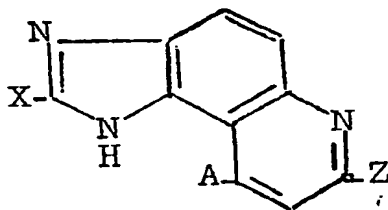
in der X Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder Hydroxy;

Z Methyl, Äthyl, Wasserstoff oder Phenyl;

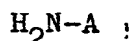
W 2-Piperidino-5-pyridylamino, [6-(4-Methyl-1-piperazinyl)-3-pyridyl]amino, (4-Methoxybenzyl)amino, 2-Methoxy-5-pyridylamino, β-Naphthylamino, Cyclohexylamino, α-Naphthylamino, Anilin oder -HN- bedeuten, wobei R 4-Methyl, 2-Chlor-5-methyl, 4-Butyl, 3-Chlor-4-methyl, 4-sec. Butyl, 3-Trifluormethyl, 3-Trifluormethyl-4-chlor, 2-Phenyl, 4-Phenyl, 2-Methyl-3-chlor, 4-Isopropyl, 3,4-Dichlor, 4-Brom, 4-Iod, 4-Dimethylamino, 4-Diäthylamino, 3-Chlor-4-dimethylamino, 4-Piperidino, 4-(4-Methylpiperazinyl), 3-Dimethylamino, 3-Chlor-4-piperidino, 3-Chlor-4-(4-methyl)piperazinyl, 3-Chlor-4-(4-benzyl)piperazinyl, 4-Methoxy, 4-Äthoxy, 2-Methoxy, 3-Chlor-4-Äthoxy, 4-Butoxy, 3-Methoxy, 4-Phenoxy, 4-Methylthio, 4-Benzylthio, 2-Methylthio, 3-Methylthio, 3,4-Dimethoxy, 3,4-Diäthoxy, 3,4-Diisopropoxy, 3,4-Diisobutoxy, 3,4-Dibutoxy, 3,4-disec. Amyloxy, 2,5-Diäthoxy, 2,5-Dimethoxy, 2,5-Dimethoxy-4-chlor, 2-Äthoxy-5-methoxy, 2-Methoxy-5-Äthoxy, 2,5-Diäthoxy-4-chlor, 2,4-Dimethoxy-5-chlor, 3,4,5-Trimethoxy, 2,4,5-Triäthoxy, 4-Acetyl, 3-Acetyl, 4-Propionyl, 4-Butyryl, 2-Methyl-4-chlor, 3-Nitro-4-methyl,

3-Chlor-4-Äthyl, 3-Chlor-4-butyl, 3-Chlor-4-fluor, 3-Chlor-4-pyrrolidin, 4-Phenylazo, 2-Methoxy-4-chlor, 3,4-Methylenedioxy, 3,4-Diämyloxy, 3,4-Diisoämyloxy, 4-Chlor-2,5-dibutoxy oder 4-(2-Diäthylamino)äthoxy ist.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der X und Z die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt mit einem Amin der Formel



in der A 2-Piperidino-5-pyridyl, \angle 3-(4-Methyl-1-piperazinyl)-3-pyridyl/2-methoxy-5-pyridyl, β -Naphthyl, α -Naphthyl, (4-Methoxybenzyl), Cyclohexyl, Phenyl, 4-Methylphenyl, 2-Chlor-5-methylphenyl, 4-Butylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-sec. Butylphenyl, 2-Methyl-3-chlorphenyl, 3-Trifluor-methylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Diäthylaminophenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Biphenyl, 3-Chlor-4-dimethylaminophenyl, 4-Biphenyl, 4-Piperidinophenyl, 4-(4-Methyl)piperazinylphenyl, 3-Dimethylaminophenyl, 3-Chlor-4-piperidinophenyl, 3-Chlor-4-(4-methylpiperazinyl)phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-(4-Benzylpiperazino)-3-chlorphenyl, 4-Äthoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Chlor-4-Äthoxyphenyl, 4-Butoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Methylthiophenyl, 4-Benzylloxyphenyl, 2-Benzylloxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 3-Methylthiophenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4-Diäthoxyphenyl, 3,4-Diisopropoxyphenyl, 3,4-Diisobutoxyphenyl, 3,4-Dibutoxyphenyl, 3,4-di-sec. Amyloxyphenyl,

2,5-Diäthoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-chlorphenyl, 2-Äthoxy-5-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-äthoxyphenyl, 2,5-Diäthoxy-4-chlorphenyl, 2,4-Dimethoxy-5-chlorphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2,4,5-Triäthoxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 3-Acetylphenyl, 4-Propionylphenyl, 4-Butyrylphenyl, 2-Methyl-4-chlorphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 3-Chlor-4-äthylphenyl, 3-Chlor-4-butylphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 3-Chlor-4-pyrrolidinophenyl, 4-Phenylazophenyl, 2-Methoxy-4-chlorphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 3,4-Diamyloxyphenyl, 3,4-Diisoamyloxyphenyl, 4-Chlor-2,5-Dibutoxyphenyl oder 4-(2-Diäthylamino)äthoxyphenyl ist.

3. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 als anthelminthisches Mittel.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.